

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1938 - N° 4

Contribution à l'Etude
des Tumeurs Animales
**Les Tumeurs Infectieuses
des Lapins**

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 25 Février 1938

par

Armand TOCABENS

Né le 26 Février 1911 à ALGER

JURY

MM. PINOY, *Professeur de Bactériologie* Président

MONTPELLIER, *Professeur d'Anatomie Pathologique*

BENHAMOU *Agrégé (Médecine)*

LACROIX *Agrégé (Médecine)*

} Juges

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1938 - N° 4

Contribution à l'Etude
des Tumeurs Animales
Les Tumeurs Infectieuses
des Lapins

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 25 Février 1938

par

Armand TOCABENS

Né le 26 Février 1911 à ALGER

JURY

MM. PINOY, *Professeur de Bactériologie* Président

MONTPELLIER, *Professeur d'Anatomie Pathologique*

BENHAMOU *Agrégé (Médecine)*

LACROIX *Agrégé (Médecine)*

} Juges

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN	}	MM. LEBLANC (✱, ✱, I. ✱)
DOYEN HONORAIRE		HERAIL (✱, I. ✱).
ASSESEUR		COSTANTINI (✱, I. ✱)

PROFESSEURS

Clinique médicale	AUBRY (✱, ✱, I. ✱).
Clinique gynécologique	CABANES (✱, ✱, I. ✱)
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (✱, ✱, I. ✱)
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ✱, O. O. ✱)
Clinique médicale et hygiène infantile ..	GILLOT (I. ✱).
Médecine légale	GIRAUD (O. ✱, ✱, I. ✱)
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✱, ✱, I. ✱)
Anatomie	LEBLANC (✱, ✱, I. ✱)
Thérapeutique	LEBON (✱, ✱, I. ✱).
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho- pédie	LOMBARD (✱, ✱, I. ✱.)
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (I. ✱)
Pharmacie	MUSSO (✱, I. ✱.)
Bactériologie	PINOY (✱, I. ✱)
Clinique psychiatrique	POROT (I. ✱)
Physique médicale	PORTES (✱, ✱, I. ✱)
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ✱)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✱, ✱, I. ✱)
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✱, I. ✱)
Physiologie	TOURNADE (O. ✱, ✱, I. ✱)
Histologie et Embryologie	COURRIER (✱, ✱, I. ✱.)
Chimie générale, pharmaceutique et toxi- cologie	WUNSCHENDORFF (I. O)
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✱, ✱, ✱.)
Hygiène, hydrologie et climatologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (✱, ✱, I. O).	HERAIL (✱, I, ✱).
POUJOL (✱, I ✱.)	WEBER (✱, I. ✱, ✱.)

CHARGES DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MM. ABOULKER (✱, ✱, I. ✱, ✱)
---	------------------------------

AGREGES

Médecine	}	BENHAMOU (✱, ✱, A. ✱)
Histologie		LACROIX (A. ✱).
Chirurgie	}	N...
Obstétrique		SABADINI
Anatomie pathologique	}	MOGGI (✱, I. ✱)
Anatomie		HOUEL (✱, ✱, I. ✱)
Chimie médicale	}	N...
Histoire naturelle pharmaceutique		RIBET (✱, I. ✱)
Pharmacie	}	N...
		ROQUES (I. ✱)
		MONNET

AGREGES LIBRES

Physiologie	BATTEZ
Chirurgie	FERRARI (I. ✱)
	DUBOUCHER (I. O.)

Nota — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MA MERE ET A MON PERE

*En témoignage de ma profonde
affection et de ma grande reconnaissance.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur PINOY

Professeur de Bactériologie

*Qui nous montre une fois de plus
sa grande sollicitude, en nous fai-
sant le grand honneur de présider
notre thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de notre profonde gratitude.*

A NOS MAÎTRES ET JUGES

Monsieur le Professeur MONTPELLIER

Professeur d'Anatomie Pathologique

*Qui nous a suggéré le sujet de
notre thèse et qui n'a jamais cessé,
pendant l'élaboration de notre tra-
vail de nous prodiguer de sages con-
seils.*

*Nous lui exprimons ici notre sin-
cère reconnaissance.*

A NOTRE MAÎTRE : Monsieur BENHAMOU

Professeur agrégé de Médecine

*Dont nous nous rappelons les
brillantes leçons.*

*Et qui a bien voulu nous témoi-
gner sa bienveillance en acceptant
d'être notre Juge.*

A NOTRE MAÎTRE : Monsieur LACROIX

Professeur Agrégé de Médecine

*Nous avons apprécié la netteté et
la précision de votre enseignement.*

*Nous sommes heureux de vous ex-
primer notre gratitude, pour l'hon-
neur que vous nous faites d'avoir
accepté d'être membre de notre Ju-
ry.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL

A NOTRE MAITRE : Monsieur H. DUBOUCHER

Professeur Agrégé de Chirurgie

*Nous vous remercions de l'affec-
tueuse sollicitude que vous nous
avez toujours témoignée.*

*Recevez ici le gage de notre pro-
fonde amitié.*

A NOTRE MAITRE : Monsieur LAFFONT

Professeur de Clinique Obstétricale

*Vous nous avez toujours réservé
le plus sympathique accueil dans
votre service de la Maternité.*

*C'est en appréciant la sagesse de
vos conseils que nous avons pris
goût à l'obstétrique.*

*Nous sommes heureux de pouvoir
vous exprimer ici notre vive recon-
naissance.*

A NOTRE MAITRE : le Professeur HOUEL

Professeur Agrégé d'Obstétrique

Par vos belles leçons d'obstétrique vous nous avez initié clairement à cette branche importante de la médecine.

Daignez accepter l'hommage de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR le Docteur FABIANI

Chef de Laboratoire à l'Institut Algérien de
Cancérologie et de Biothérapie

Qui nous a aidé dans notre tâche avec tant de bienveillance.

A Monsieur DIEUZEIDE

Docteur ès-Sciences, Chef des travaux à la Faculté
des Sciences

Qui nous a guidé dans le domaine ardu de la Pathologie Comparée.

A MES CAMARADES D'HOPITAL

Je Dédie cette Thèse

**Contribution à l'Étude
des Tumeurs Animales**

**Les Tumeurs Infectieuses
des Lapins**

Introduction.

LA NATURE ET L'ETIOLOGIE du Cancer ont inquiété les chercheurs depuis longtemps.

A) Le Cancer fut considéré (1), il y a quelques siècles, à l'époque d'HARVEY en 1651, comme un être parasitaire analogue aux productions parasites que l'on rencontre sur les végétaux.

Plus tard, DIONIS attribua l'apparition des néoplasmes à l'intervention de « *petits vers dévorant les chairs* ».

Les microbes n'étaient pas encore connus ; les *protozoaires* étaient déjà découverts : ils furent incriminés.

En 1872 NEVEU décrivit pour la première fois les germes qu'il avait rencontrés dans un épithélioma.

B) *L'ère pastorienne* vint orienter les chercheurs vers la théorie microbienne du Cancer, avant même la recherche systématique du *germe nocif* dans les tumeurs. Ils voulurent étayer la démonstration de l'*origine microbienne* de cette affection en se basant uniquement sur des notions cliniques et expérimentales.

Il faut citer parmi ces auteurs HARRISSON CRIPPS en 1881, puis NEDOPIL, BUTLIN et LEDOUX LEBAUD de 1883 à 1885.

Puis les bactériologistes s'intéressent à la question. RAPPIN signala la présence constante de *diplocoques* dans des coupes de tissu néoplasique.

SCHEMLÉN, au même moment, pensa avoir isolé un microbe spécifique de la « *Cancérose* » et l'avoir inoculé avec succès au chien.

(1) Auguste LUMIERE : La Flore microbienne des Cancers (Néoplasmes : 1928 p. 129).

Il ne démontra cependant pas que les tumeurs obtenues possédaient les caractères de malignité, c'est-à-dire la propriété de se développer indéfiniment, de récidiver après exérèse chirurgicale et de donner des métastases ; l'examen histologique d'ailleurs paraissait correspondre à celui des tumeurs inflammatoires. Aussi les affirmations de SCHEMLEN ne furent approuvées que par BALLANCE, CHASTOCK, PERRIN, SANARELLI, DOMINGO et FREIRE.

Ce dernier auteur prétendit même avoir pu obtenir chez le Cobaye l'immunité contre le Cancer.

Mais BAUMGARTNER, PFEIFFER, SPINGER et CAZIN combattirent cette opinion et les travaux de SCHEMLEN n'eurent pas de suite.

SCHILL, LAMPIASI, RUBINO trouvèrent dans les sarcomes un microbe étudié par FRANKE. MOTY signala sa constance dans le sang des néoplasiques.

MANFREDI trouva un diplocoque ressemblant à celui de la pneumonie, DELBET en isola un d'un lymphadénome.

KOUBASOFF considéra comme agent du Cancer un microbe analogue à celui de FRANKE, mais un peu plus court.

Le problème de la bactériologie du Cancer souleva les plus vives controverses durant les années 1887 et 1888, mais de toutes les discussions aucune conclusion probante ne put être tirée.

Un grand calme s'en suivit, jusqu'en 1901 où la question reprenait un regain d'intérêt avec la découverte du *micrococcus néoformans* de DOYEN.

L'auteur mit cet agent en évidence dans le sang des néoplasiques atteints de la « *fièvre cancéreuse* ».

Mais WRIGHT et METCHNIKOFF en l'étudiant constatèrent son analogie avec le *coccus polymorphe* de la peau.

Un autre microbe émut la curiosité publique : ce fut le *microcoque* de Marie BRA publié au Congrès International de Médecine de 1909. Il s'enkystait et les kystes bactériens prenaient l'aspect de cellules ou de noyaux cellulaires.

NUZUM, en 1918, extrait un bacille d'un Cancer du sein, quelques années plus tard NELLO MORI découvre un autre microbe.

Puis OCHSNER LONDON et MAC CORMAC étudient le *microbe de Glover*.

BLUMENTHAL parvient en 1925 à isoler dix espèces de bactéries, par la culture de la lymphe Cancéreuse du chien et de l'homme : l'inoculation de ces microbes produisait des tumeurs chez le rat.

L'année suivante GRUMBACH prétendit obtenir des adénomes et des adéno-chondromes du poumon par l'injection d'un *corynebactérium*. En réalité il ne s'agissait que d'une hyperplasie de l'épithélium bronchique purement inflammatoire.

Le plus récent, qui provoqua une grande sensation, tant dans les milieux médicaux que dans la presse d'information, ce fut l'*oscillocoque* que le Dr. ROY a observé régulièrement dans les Cancers non ulcérés et non infectés secondairement.

Son nom lui a été donné à cause du mouvement particulier dont il est doué.

Comme celle des autres son étoile a aujourd'hui pâli.

C) La découverte par PEYTON ROUS en 1910 à l'Institut Rockefeller de New York du sarcome infectieux du poulet a ouvert une voie de recherches jusque là inexplorée dans le domaine de l'expérimentation sur le Cancer.

Il ressortissait de ses travaux que certaines TUMEURS DES OISEAUX n'étaient pas seulement transmissibles par greffe ou transplantation cellulaire, mais aussi par *inoculation de filtrats* ou d'*extraits desséchés* complètement dépourvus de cellules vivantes.

Ces tumeurs avaient une structure analogue à celle des sarcomes et se comportaient comme eux.

Des tumeurs de nature infectieuse comparables par leur mode de comportement ont été décrites chez un *mammifère* : le LAPIN.

Si la découverte est toute récente et ne date que des travaux de R. SHOPE et de PEYTON ROUS et BEARD en 1932-1933, de nombreuses recherches ont été entreprises bien auparavant : SANARELLI fait une première publication en 1898 sur une maladie infectieuse des lapins domestiques qui est caractérisée par l'apparition de *tumeurs myxomateuses*.

Les tumeurs des lapins se placent actuellement au premier plan des études de pathologie expérimentale et comparée dans l'immense domaine des NEOPLASMES.

Elles constituent à l'heure présente un matériel favorable à la mise en évidence d'un *virus cancérigène*.

En effet, ce sont des Néoplasies vraies qui présentent en outre des propriétés particulières puisqu'elles sont susceptibles de se transmettre par inoculation de *filtrats* de ces mêmes tumeurs.

.*.

N'ayant nullement la prétention de faire œuvre de novateur dans ce travail, nous n'avons pas apporté de faits qui n'aient déjà paru.

Il nous fut impossible, d'ailleurs, dans les conditions où nous nous trouvions, de procéder nous-mêmes à des recherches expérimentales nouvelles.

Mais, il nous a paru utile de grouper les résultats encore épars des différents travaux Américains sur la question et d'en produire une synthèse, afin de diffuser ces travaux, non pas tant auprès des chercheurs, qu'auprès du corps Médical.

D'ailleurs ces recherches commencent à intéresser les auteurs Français : A. BECLERE a donné sur ce sujet des articles bien documentés dans la *Presse Médicale* et PEYRON expérimente sur des lapins de France.

L'identification du virus semble près d'être éclaircie par les récents travaux Américains de STANLEY, WYCKHOFF et BEARD que nous avons cru devoir relater et, que JEAN ROSTAND a su mettre en évidence dans la *Revue Générale des Sciences Pures et Appliquées*.

Une telle découverte s'étendant au règne Animal et Végétal pourrait, si elle se vérifie, dévoiler bien des mystères du point de vue de la BIOLOGIE GENERALE et de la PATHOLOGIE.

On connaît actuellement chez le LAPIN trois sortes de néoplasmes qui semblent de nature infectieuse.

Très différents par les symptômes et les lésions qui caractérisent chacun d'eux ces trois néoplasmes ont une propriété commune : celle d'être transmissibles par filtrats exempts de microbes visibles et de cellules vivantes : c'est-à-dire par des ultra-virus.

Ce sont : le MYXOME INFECTIEUX.

le FIBROME INFECTIEUX.

le PAPILLOME INFECTIEUX.

Les Ultravirus

Nous croyons utile, avant d'aborder le sujet que nous nous proposons de traiter, de rappeler quelques brèves notions sur les caractères principaux des ULTRAVIRUS, appelés autrefois virus filtrants, en nous inspirant de la synthèse qu'en a donnée P. HAUDUROY (1). On constatera ainsi que les agents pathogènes, ayant déterminé les Tumeurs infectieuses, entrent dans ce groupe.

Filtration et Ultrafiltration :

Les ultravirus n'étant pas directement visibles au microscope les bactériologistes ont essayé de les mesurer en les faisant passer à travers des filtres de porosité différente et connue.

Les premiers expérimentateurs utilisèrent des filtres à bougie de porcelaine alliée ou non à de l'amiante ou à de la terre d'infusoires. Mais ceux-ci se sont révélés vraiment insuffisants et imprécis (ils sont encore utilisés actuellement, même par des chercheurs avertis, à cause de leur commodité et de leur solidité).

Parmi ces filtres de porcelaine, les filtres Berkefeld sont les plus fréquemment employés ; on utilise leurs bougies N dont le diamètre des pores est de 5 à 7 microns ; V de 8 à 12 microns ; et W de 3 à 4 microns

Il est préférable d'utiliser des filtres au colloïdion, ou ultrafiltres dont on peut faire varier le

(1) P. HAUDUROY : Les Ultravirus et les formes filtrantes des Microbes : Masson édit. 1929.

diamètre des pores de un millimicron à 40 millimicrons.

Dimensions des Ultravirus :

Grâce à la filtration et à l'ultrafiltration, on a pu établir l'ordre de grandeur des ultravirus :

Il suffisait de connaître la porosité du dernier filtre qui laisserait passer le virus et du premier filtre qui l'arrêterait.

Voici, par exemple, par ce procédé la dimension de quelques ultravirus :

Virus des « Mosaïques » ..	30 à 36 millimicrons
Virus de la Fièvre Aphteuse	20 à 30 millimicrons
Virus de l'Herpes	20 à 30 millimicrons
Virus de la Rage	20 à 30 millimicrons
Virus de l'Encéphalite	20 à 30 millimicrons
Bactériophage	20 à 30 millimicrons
Virus de la Vaccine	20 à 30 millimicrons
Virus de la Peste Aviaire ..	5 millimicrons

On voit que presque tous les ultravirus mesurés sont à peu près de la même dimension, sauf celui de la Peste aviaire qui est bien plus petit.

Ultracentrifugation :

Un procédé nouveau permet actuellement de séparer les ultravirus des autres éléments, au moyen d'appareils tournant à la vitesse de 40.000 à 60.000 tours par minute.

Ce moyen peut permettre une mensuration encore plus rigoureuse que l'ultrafiltration, par l'application de la formule physique de STOKES uti-

lisée dans l'étude des dimensions des corpuscules colloïdaux.

Sédimentation :

D'HERRELLE a pu constater que, dans un tube de bactériophage immobilisé depuis onze mois, le liquide de surface était bien moins riche en éléments que le liquide du fond ; mais peu d'expériences semblables ont été réalisées.

Morphologie des Ultravirus :

Les ultravirus contenus dans un produit pathologique sont invisibles ; il nous est en effet impossible de distinguer au microscope un objet de diamètre inférieur à 300 millimicrons ; l'ultra-microscope ne permet pas, non plus, de les apercevoir, leur dimension est vraiment trop faible.

On parvient à les photographier au moyen de techniques particulières en employant des radiations dont la longueur d'onde est voisine de 30 millimicrons : mais cette technique nécessite des appareils spéciaux dont le maniement est difficile.

Aussi a-t-on essayé de révéler les ultra-virus au moyen de *procédés de surcoloration*. (BORREL).

Le virus ultramicroscopique est un pôle d'attraction pour des particules colloïdales, celles-ci viennent se déposer sur lui et en révèlent ainsi la présence ; seulement ce procédé ne permet nullement de se rendre compte de la morphologie réelle de l'infra-microbe.

Physiologie des Ultravirus :

Les ultravirus ont une affinité très marquée pour la cellule vivante ; c'est le protoplasma-cellulaire, la substance nucléaire qui est pour eux le meilleur milieu de culture.

Certains auteurs ont désigné ce caractère spécial sous le nom de « CYTOTROPISME » ; il vaudrait encore mieux le désigner par le terme de « BIOTROPISME » puisque c'est une affinité pour la *cellule vivante* si ce terme n'avait déjà été pris par MILIAN dans un tout autre sens.

Vitalité :

La vitalité des ultravirus est très prononcée, ils résistent de longs mois et même des années à la température du laboratoire dans des tubes scellés.

Leur résistance à la chaleur est très variable, certains sont tués en quelques minutes à 55° C., d'autres résisteront à 80-90° C (mosaïque).

La Glycérine, pure, ou à 50 %, a la propriété de ne pas altérer leur vitalité ou leur virulence et permet de les conserver pendant longtemps.

La bile tue certains ultravirus (rabique, herpétique, du myxome du lapin) alors qu'elle est sans action sur d'autres.

L'alcool, l'éther, l'acétone peuvent détruire les ultravirus, quand ceux-ci sont débarrassés de substances albumineuses qui, en se coagulant, leur forment une couche protectrice.

Culture :

La culture est réalisée au moyen d'un milieu

différent des milieux usuels et qui exige des cellules vivantes.

Par exemple pour la rage : on repique le virus de lapin à lapin.

CARREL utilise des cultures de cellules vivantes comme milieu de culture pour ultravirus. (Méthode dite des *Cultures de Tissus*).

Réactions Cellulaires et Inclusions dans les maladies à ultravirus :

Lorsque le virus a pénétré dans la cellule à la faveur, en général, d'une véritable effraction, il détermine bien souvent une accélération des segmentations mitotiques.

On a l'impression, a dit BORREL, que le virus va entraîner les cellules vers une transformation néoplasique.

Le second temps de l'infection de la cellule par l'ultra-virus est un phénomène de *lyse*, de destruction.

Des *inclusions cellulaires* ont pu être mises en évidence sur les cellules atteintes par certains ultra-virus.

On avait cru auparavant qu'elles représentaient le virus lui-même, en réalité elles sont seulement une trace de la réaction cellulaire.

Immunité :

Il existe aussi pour les maladies à ultravirus des phénomènes d'immunité.

Certains animaux présentent une immunité na-

turelle. D'autres ont acquis une immunité après guérison de la maladie contractée naturellement.

D'autres peuvent présenter une immunité acquise expérimentalement, soit par la vaccination, soit par la sérothérapie.

Mécanisme de l'Immunité :

Le sérum des animaux immunisés peut contenir des *anticorps* capables de *neutraliser* le virus sans le tuer.

D'autres fois, le sérum de ces animaux sera *virulicide*, c'est-à-dire qu'il sera capable de détruire, de *lyser* complètement le virus.

Ces Ultravirus parasitent les êtres vivants du règne animal et du règne végétal, depuis les bactéries jusqu'à l'homme.

HISTORIQUE
sur les Tumeurs des Lapins

SANARELLI, en 1896, constata parmi les lapins du laboratoire de l'Institut d'Hygiène de Montévidéo, dont il était le Directeur, une épizootie qu'il observa minutieusement.

Il en publia une étude à la fois symptomatique, anatomopathologique et expérimentale en 1898 au Congrès International d'Hygiène de Madrid.

Cette maladie n'était autre que la MYXOMATOSE INFECTIEUSE du lapin qui consistait en une tuméfaction des paupières accompagnée de nombreuses petites tumeurs nodulaires de la face, cette maladie aboutissant généralement à la mort.

L'étude si complète de SANARELLI est reprise de 1909 à 1930 par une série de chercheurs SPLENDORE, MOSES, ARAGAO, RIVERS, LIPSCHUTZ, HOBBS, FINDLAY.

La souche virulente du Myxome a été transmise, d'abord, de l'Uruguay au Brésil, à l'Institut Oswald Cruz.

C'est là que MOSES, en 1911, constate l'impossibilité de transmettre la maladie aux lapins Brésiliens. On transporte ensuite cette souche virulente de cet Institut aux Etats Unis et en Europe.

Ces dernières recherches n'ajoutèrent que peu de choses à l'œuvre de SANARELLI.

Toute la question se serait bornée là si SHOPE en 1932, par sa découverte et son étude expérimentale du FIPROME INFECTIEUX du lapin, n'avait apporté tout un chapitre nouveau à cette œuvre.

En effet, ce néoplasme est découvert par RI-

CHARD SHOPE, de l'Institut Rockefeller de Princeton, sur un lapin sauvage des Etats d'Iowa et du Kansas et dénommé « *Cottontail* », c'est-à-dire à *queue de coton*. Ce lapin fut tué en 1931 et apporté à SHOPE.

Cette étude permit de découvrir un lien de parenté entre deux affections qui avaient pu paraître entièrement différentes tant par leur symptomatologie que par leurs agents infectieux.

Ce lien résidait dans leurs singuliers rapports d'immunité croisée.

**

Mais en 1933 SHOPE qui s'occupe toujours des lapins *Cottontail* leur découvre une nouvelle néoplasie.

C'est une véritable maladie endémique qui consiste en l'apparition de *verrues* ou de *cornes cutanées* sur le corps de ces lapins. SHOPE put déceler onze lapins atteints de cette papillomatose sur 75 des animaux qui lui avaient été rapportés.

A la suite des travaux de SHOPE sur la papillomatose du lapin, des esprits avertis tels que PEYTON ROUS, en collaboration avec BEARD, à l'Institut Rockefeller de New-York, poursuivent l'expérimentation entreprise par SHOPE.

Les résultats obtenus démontrent que le PAPILLOME INFECTIEUX, néoplasme épithélial, entre dans la catégorie des maladies infectieuses et inoculables à des *ultra-virus*.

Par ce mode de comportement il garde un lien commun avec la Myxomatose et la fibromatose infectieuses.

En poussant plus avant leurs expériences ces

auteurs parviennent à découvrir la transformation cancéreuse de cette affection dont l'étiologie infectieuse leur est connue.

Mais voilà que STANLEY de l'Institut Rockefeller de Philadelphie poursuit des recherches sur l'étiologie de la « mosaïque » de certains végétaux, (tabac, concombre, tomate) il pousse ses investigations sur la nature chimique des substances virulentes et il obtient des résultats au moyen d'un procédé extrêmement moderne : l'ULTRACENTRIFUGATION à 60.000 tours à la minute.

Il publie ses résultats en 1935-1936.

A ses travaux s'associent ceux de WYCKHOFF, COREY et BEARD qui s'attachent à étudier par les mêmes moyens expérimentaux le virus de la papillomatose infectieuse du lapin.

Ils apportent des résultats vraiment riches d'enseignement sur la nature intime du virus, sur sa composition chimique, ils le classent dans les protéines à poids moléculaire extrêmement élevé.

La portée de cette découverte ne saurait être niée.

Sans tenir compte de l'intérêt philosophique apporté par une substance qui se tient à la limite entre ce que l'on appelle le vivant et le non-vivant, on peut prévoir que l'étude chimique du virus peut amener de grands progrès dans le domaine de la biologie et de la pathologie générale.

Ces travaux n'entament en rien le solide édifice établi par PASTEUR ; mais ils nous montrent qu'en deçà des microbes et des infra-microbes, il existe encore un domaine jusque là inexploré : celui de protéines dont les propriétés pourraient être identiques à celles des virus.

**Myxome
Infectieux du Lapin**

Généralités et Etude Clinique :

Le Myxome infectieux du lapin est une affection extrêmement contagieuse puisqu'un lapin sain placé dans une cage neuve, pendant quelques heures auprès d'un lapin malade, contracte la maladie après une *incubation* de 4 à 5 jours.

Le premier symptôme de la maladie est une *Blépharo-Conjonctivite* des deux yeux ; vingt quatre à quarante huit heures après son début, les paupières enflammées et oedématisées sont complètement closes, leurs bords accolés sont le siège d'une sécrétion d'abord catarrhale, puis purulente.

De *petites tumeurs* sous-cutanées de dimensions diverses apparaissent, en même temps que l'infection oculaire, en plusieurs régions du corps avec une prédominance marquée pour la base des oreilles et les extrémités.

Peu à peu le museau et le nez s'épaississent si bien que la tête prend un aspect léonin ; en même temps l'anus et les organes génito-urinaires deviennent le siège d'un oedème inflammatoire aigu.

Ce processus d'hyperplasie des tissus au pourtour des orifices naturels, là où la peau se change en muqueuse, forme avec les tumeurs disséminées sur toute la surface du corps le tableau caractéristique de la maladie.

Quand ce stade est atteint, les lapins ne vivent plus que deux à cinq jours ; ils *meurent* complètement défigurés, leur aspect est devenu repoussant.

Anatomo-Pathologie :

L'*autopsie* montre des tumeurs en nombre va-

riable. Elles sont sous-cutanées, d'apparence gélatineuse, de consistance élastique, très vascularisées. Ces tumeurs s'accompagnent, en outre, d'une hyperplasie notable des testicules, des ganglions lymphatiques et de la rate.

L'examen microscopique de ces tumeurs, des paupières décuplées d'épaisseur, des tissus hyperplasiés au pourtour des orifices naturels, des testicules, de la rate, des ganglions lymphatiques, montre partout les mêmes caractères : ceux du tissu myxomateux.

C'est à dire: la profusion de cellules étoilées et anastomosées ou de cellules polygones, au sein d'une substance amorphe et transparente que parcourent de nombreux capillaires sanguins.

Etiologie :

Mais, cet examen, non plus que de nombreuses tentatives de culture ne révèlent aucun parasite, aucun microbe.

L'agent étiologique reste rigoureusement invisible.

Fibrome
Infectieux du Lapin

Généralités et Étude Clinique :

L'observation princeps fut faite sur un lapin sauvage « COTTONTAIL » c'est-à-dire à queue de coton, tué en Novembre 1931.

Cet animal était porteur de trois petites *tumeurs* d'environ deux centimètres de diamètre ; elles faisaient saillie sous la peau à laquelle elles adhéraient.

L'une d'elles siégeait à la patte antérieure gauche ; les deux autres à la patte postérieure gauche.

Anatomo-Pathologie :

Elles sont de coloration blanche et de consistance ferme ; à la coupe elles présentent le même aspect, elles ont, en somme, l'apparence générale des fibromes.

L'examen microscopique permet d'observer l'image d'un fibrome à cellules fusiformes, atypique.

Il est en effet constitué par des cellules fusiformes, au milieu de travées de tissu fibro-élastique dense, disposées en faisceaux à directions perpendiculaires, et, quelques uns de ses vaisseaux nourriciers sont entourés de cellules rondes ; sa base est fortement infiltrée de leucocytes, la peau dont il est recouvert est épaissie et présente des modifications comparables à celles du molluscum contagiosum de l'homme.

**Expérimentation sur le Myxome
et le Fibrome Infectieux**

A. - MYXOMATOSE

La maladie myxomateuse est facilement transmissible de lapin à lapin.

Matériel de Transmission :

Un fragment de tumeur, une particule de n'importe quel viscère, une goutte de sang, une trace de la sécrétion palpébrale sont les agents de cette transmission et se montrent doués d'une égale virulence ; tandis que ni l'urine même chargée d'hémoglobine, ni le liquide pleural, ni l'humeur aqueuse ne semblent virulents.

Voies de Transmission :

La transmission expérimentale réussit aussi bien par voie sous-cutanée, intraveineuse, gastrique ou conjonctivale.

L'incubation est de quatre à cinq jours.

Si l'inoculation est opérée par *voie sous-cutanée*, il se forme au bout de quatre à cinq jours, malgré une conservation apparente de santé, au point d'inoculation un néoplasme myxomateux qui va en croissant, tandis qu'apparaissent les autres symptômes de la maladie.

La mort survient le dixième jour après l'inoculation.

HOBBS obtient des résultats identiques par *friction de la peau* avec du liquide virulent sur des régions très superficiellement *scarifiées*.

RIVERS ajoute que les cellules épidermiques qui recouvrent les masses myxomateuses participe à

au processus infectieux : elles s'hypertrophient pour aboutir, même, à une nécrose, avec formation de vésicules ou parfois de croûtes qui en sont la conséquence.

Par *voie intraveineuse*, la mort survient dans le même temps, ainsi que par *voie gastrique*, c'est-à-dire après l'ingestion soit d'un morceau de foie, soit d'un morceau de rate d'animal malade. Le tube digestif reste tout à fait normal, ainsi qu'on le constate à l'autopsie.

Mais ce dernier mode de transmission a été nié par des auteurs récents.

La voie Conjonctivale doit être la voie par laquelle se produit le plus habituellement la contagion dans la nature.

Il suffit, à l'aide d'un fil de platine qui a passé sur la conjonctive d'un lapin malade, de toucher un lapin sain pour qu'au cinquième jour apparaisse la *blépharo-conjonctivite* caractéristique et qu'au neuvième jour l'animal succombe avec toute la symptomatologie habituelle de la maladie.

Virulence :

Le *Sang* ou le *Sérum* optiquement pur se montrent virulents dès la période d'incubation · 48 heures après l'inoculation sous-cutanée, 24 heures après l'inoculation intraveineuse.

Le virus existe à l'état de forte concentration dans le sang. Il suffit d'en laisser tomber une à deux gouttes dans un vase contenant 200 cc. de bouillon de viande pour que ce liquide, où le sang est complètement dilué et qui est resté incolore, devienne virulent à la faible dose de 1 cc.

SANARELLI poursuit pendant plus de deux ans une série de transmissions expérimentales et réussit enfin à accroître la virulence de l'agent de la myxomatose : il obtint ainsi une diminution de la durée de la maladie, et une réduction au minimum des symptômes.

La maladie devient quasi foudroyante : le virus tue en cinq jours ; les lapins meurent sans signe autre qu'une forte rougeur de la conjonctive et du bord libre des paupières.

L'activité du virus se conserve à la température du laboratoire pendant plusieurs jours.

Les antiseptiques ne parviennent pas aussi facilement qu'avec les microbes visibles à détruire son action, mais celle-ci est complètement détruite par la chaleur humide à 55°C. en quelques minutes.

Le vieillissement et les antiseptiques l'atténuent, si bien que la maladie a une évolution plus lente.

Animaux non Receptifs :

Les animaux de laboratoire, tels que Souris, Rats, Cobayes, Poules, ne contractent pas la maladie ; les Chiens (à l'exception d'un seul cas), les Singes et l'Homme n'en sont pas davantage atteints.

Les lapins du Brésil sont aussi réfractaires à l'inoculation myxomateuse.

Parmi les nombreux lapins de SANARELLI deux seuls ne succombèrent pas à l'infection myxomateuse.

SANARELLI renforce l'immunité qu'ils ont acquise de cette manière, et l'immunité naturelle d'un chien, par des injections répétées, très bien sup-

portées, de sang virulent.

Mais le sérum de ces animaux est impuissant à préserver les lapins de l'infection myxomateuse ou même à atténuer la gravité de la maladie. Et SANARELLI rapproche le virus de la Myxomatose de celui de la Rage.

HOBBS, en 1928, montra qu'un lapin, par exception convalescent de myxomatose, possède un sérum qui neutralise le virus de cette maladie.

Des expérimentateurs nouveaux reprirent les recherches de SANARELLI.

Ils purent montrer que ce virus est capable de franchir les filtres Berkefeld, imperméables aux bactéries communes, qu'il résiste très bien à la dessiccation, et que maintenu à la glacière, dans une solution de Glycérine à 50% il conserve pendant un an, et même deux, tout son pouvoir pathogène.

C'est tout ce que l'on savait sur le virus de la myxomatose lorsque SHOPE découvrit le Fibrome Infectieux du Lapin.

B. - FIBROME INFECTIEUX

Matériel de Transmission :

SHOPE préleva des fragments de tumeurs fibromateuses d'un lapin sauvage COTTONTAIL tué en 1931 ; il les conserva à la glacière dans une solution de Glycérine à 50%.

Ces fragments lui servirent à la transmission de la maladie.

Il n'obtint de résultats qu'avec les lapins sauvages (*genre Sylvilagus*) et les lapins domestiques (*genre Oryctolagus*).

Les souris, les rats, les cobayes et les poules demeurèrent réfractaires.

Technique :

SHOPE pratique deux techniques différentes :

Première méthode. — Il fait pénétrer dans le tissu cellulaire sous-cutané ou encore mieux dans le testicule de petits fragments de tumeur. Pour cela il emploie un petit trocard.

Deuxième méthode. — Il inocule dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le testicule une solution virulente à la dose de 0,5 à 1 cc.

Cette solution est obtenue comme suit :

Des fragments de tumeur testiculaire sont finement broyés avec du sable stérile ; ce broyat est additionné d'une solution saline physiologique de façon à obtenir une suspension à la concentration de 5% environ.

Après décantation, le liquide surnageant est passé

au filtre Berkefeld avec une culture de *micrococcus prodigiosus* qui est arrêtée au passage.

Le filtrat sert aux inoculations.

Le liquide non filtré donne d'ailleurs les mêmes résultats.

Evolution :

Les *inoculations* dans le *tissu cellulaire sous-cutané* et dans le testicule ne sont pas toujours suivies de succès ; *intra-musculaires*, elles ne réussissent que dans un cas sur trois ; *intra-dermiques*, ou à la surface de la peau scarifiée les résultats sont très inconstants, imparfaits et très fugaces.

Elles échouent constamment par voie *intraveineuse* ou *intrapéritonéale*.

Chez les *lapins domestiques* les tumeurs sous-cutanées et intra-testiculaires mettent une dizaine ou une douzaine de jours pour atteindre le maximum de leur croissance ; elles régressent ensuite plus ou moins vite.

La régression est le plus souvent totale, surtout pour, les tumeurs sous-cutanées qui disparaissent trente cinq jours après l'inoculation.

Les tumeurs testiculaires persistent plus longtemps.

Il semble que les tumeurs produites sur le *lapin sauvage* puissent persister presque indéfiniment.

Cette apparition temporaire de tumeurs chez les lapins domestiques est le seul test de la maladie qui n'atteint aucunement l'état général et n'aboutit jamais à la mort.

Les lapins domestiques se montrent réfractaires

à de nouvelles inoculations après et même avant la régression totale des tumeurs quelle que soit la voie employée.

L'agent virulent est *neutralisé* par leur sérum, cette neutralisation est complète, sauf pour les inoculations intratesticulaires, où elle est tantôt complète, tantôt partielle.

Alors que chez le lapin domestique le sérum est *virulicide* après quatorze jours, il ne l'était pas après soixante-dix-sept jours chez un lapin sauvage, porteur d'une tumeur expérimentale sous-cutanée.

C. **Rapports immunologiques entre le Virus du Fibrome et celui du Myxome Infectieux**

L'évolution des deux maladies dues à ces deux virus montre leur profonde différence.

Le fibrome infectieux est toujours bénin, le myxome infectieux est systématiquement mortel, la guérison représente une exception extrêmement rare.

Ces maladies ont toutefois des liens communs, elles se rapprochent par leurs RAPPORTS MUTUELS D'IMMUNITE, comparables dans une certaine mesure à ceux qui unissent la vaccine et la variole.

Expériences :

SHOPE fit l'expérience suivante :

Il inocula à des lapins domestiques la maladie fibromateuse par voie sous-cutanée ou intra-testiculaire. Quand les tumeurs eurent plus ou moins complètement régressé il injecta sous la peau de ces animaux du virus myxomateux.

Ce virus, qui, généralement, est à peu près infailliblement mortel pour les lapins domestiques, ne parvient à en tuer qu'un seul, deux se montrent complètement résistants, les autres guérissent après des symptômes morbides à tous les degrés : depuis la simple lésion locale, jusqu'à l'infection généralisée caractéristique.

1°) On voit donc, par cette expérience, que les lapins qui ont été atteints de fibrome infectieux

sont protégés plus ou moins complètement contre la gravité de l'infection myxomateuse.

Toutefois, leur serum devenu *virulicide* pour le virus du FIBROME ne *neutralise* pas le virus du MYXOME.

2°) Mais, lorsque les lapins ont résisté complètement ou survécu à l'infection myxomateuse grâce à l'infection fibromateuse préalable, leur sérum neutralise à la fois les deux virus.

Réciproquement, les lapins domestiques qui, exceptionnellement, n'ont pas succombé à l'infection myxomateuse et les lapins *Cottontail* qui ont été inoculés sans résultat avec du virus myxomateux, ne prennent pas le fibrome infectieux.

3°) HOBBS avait montré que le sérum d'un lapin convalescent de myxomatose neutralisait le virus du myxome ; les recherches de SHOPE démontrent qu'il neutralise aussi le virus du fibrome infectieux. Voici ces expériences.

Myxomatose expérimentale des Lapins « Cottontail » :

Si les lapins domestiques prenaient facilement la myxomatose, les LAPINS SAUVAGES brésiliens se montrèrent à peu près tous, sauf quelques rares exceptions, réfractaires à cette maladie : MOSES, en 1911, avait pratiqué en vain de nombreux essais à l'Institut Oswald Cruz au Brésil ; il en fût de même pour HOBBS, HYDE et GARDNER qui avaient expérimenté sur les Lapins *Cottontail* de l'Amérique du Nord.

Mais SHOPE put réussir la transmission de la maladie chez ces derniers animaux grâce à une

technique nouvelle.

Il inocula les filtrats dans le testicule et parvint ainsi à infecter quinze lapins *Cottontail*.

Mais la maladie chez ces animaux n'a pas le même aspect clinique que chez les lapins domestiques.

Les premiers signes apparaissent après une période d'incubation plus longue, qui s'échelonne de six à douze jours.

Le fait capital, c'est que le processus infectieux demeure entièrement local.

Le testicule inoculé présente d'abord un léger gonflement ; son volume augmente ensuite ainsi que sa consistance, pour atteindre un volume double ou triple de celui du testicule sain. Ce changement peut s'accompagner, mais pas toujours, d'un oedème du scrotum.

L'état général demeure sans troubles, les paupières ne présentent aucune tuméfaction non plus que le nez, les oreilles et l'anus.

La maladie ne se termine jamais par la mort.

SHOPE sacrifia dix de ces animaux à partir du onzième jour après l'inoculation jusqu'au dix-neuvième jour. Il en tua, ainsi, un chaque jour et put déceler l'évolution de la maladie du point de vue histologique.

Les cinq lapins restant guérissent rapidement sans nouvelle manifestation, ce qui porte à penser que tous auraient guéri de la sorte s'ils n'avaient été sacrifiés.

Deux autres lapins témoins inoculés sous la peau ne présentèrent aucun symptôme de la maladie.

Histologie des Tumeurs Testiculaires :

L'examen au microscope permit de vérifier la nature histologique de la tumeur testiculaire.

Il y avait une prolifération marquée des cellules du tissu conjonctif dans l'*interstitielle* ; les figures de mitoses étaient nombreuses sur certaines coupes.

L'agencement des cellules variait ; dans certains cas elles étaient si espacées et les cellules individuelles étaient si grandes et si isolées que l'aspect était bien celui d'une infiltration myxomateuse.

Sur d'autres coupes les cellules étaient nettement du type d'un jeune tissu conjonctif et formaient des amas compacts dans les tubes séminifères.

En certains points, sur toutes les coupes, on rencontrait des tubes séminifères nécrotiques : cette nécrose était probablement secondaire à la compression exercée par la rapide prolifération de l'*interstitielle*.

Des nids de cellules rondes se trouvaient dans toutes les coupes, et, dans certaines, de grandes portions d'*interstitielle* étaient infiltrées d'une façon très dense par ce type de cellules.

Aucune *inclusion cytoplasmique* ne fut observée dans les cellules épithéliales ni dans le testicule, ni dans l'épididyme.

Constance de l'Agent Infectieux après plusieurs passages en série :

Après dix passages en série de lapin sauvage à lapin sauvage le virus ne subit pas la moindre atténuation et il conserve toujours pour les lapins

domestiques son puissant et mortel pouvoir pathogène.

Ce pouvoir persiste pendant au moins vingt et un jours dans le testicule des lapins sauvages.

IMMUNITE :

Cette infection myxomateuse des lapins sauvages toute locale en apparence, a provoqué des modifications profondes de leur organisme, puisque désormais ils sont immunisés contre l'inoculation du virus du fibrome.

Leur serum, ainsi que celui des lapins domestiques qui, exceptionnellement, n'ont pas succombé à l'infection myxomateuse, *neutralise à la fois le virus du myxome et celui du fibrome.*

L'IMMUNITE CROISEE des deux affections virulentes est donc manifeste.

Elle n'est cependant pas *totale*.

Il est incontestable que les lapins guéris du fibrome infectieux, maladie toujours bénigne, se montrent d'une résistance très fortement augmentée contre l'infection myxomateuse.

En voici un exemple :

On inocule à soixante-deux lapins du virus du fibrome ; puis quand les tumeurs sont en voie de régression presque totale, on leur injecte du virus de la myxomatose à des doses normalement mortelles.

Trois lapins seulement sont morts, alors que sur tous les lapins de contrôle au nombre de 150 inoculés avec la même souche de virus myxomateux aucun n'a survécu.

Pourtant le sérum des lapins domestiques, ainsi immunisés par injection de virus fibromateux, ne *neutralise* pas le virus myxomateux. Il n'en est apte que si l'animal a réchappé à l'affection myxomateuse.

Chez les lapins domestiques guéris de fibrome et inoculés par voie testiculaire avec du virus myxomateux, ce virus ne se propage pas dans le sang, il se cantonne dans le testicule pendant dix jours au moins après l'inoculation.

Le passage en série par voie testiculaire d'extrait de ces testicules chez des lapins domestiques préparés, c'est-à-dire après guérison de fibrome ou chez des lapins sauvages, n'atténue en rien le pouvoir pathogène du virus : puisque, injecté à des lapins domestiques neufs, l'infection typique se manifeste à nouveau, avec sa terminaison habituelle par la mort.

D'après ces recherches, il semble bien comme SHOPE l'a déduit que ces deux virus malgré une parenté assez étroite du point de vue *génétique* et *antigénique*, sont tout de même des *agents infectieux différents*.

Car le sérum de l'animal en expérience n'est neutralisant et virulicide que pour la maladie contractée, nullement pour l'autre.

Pour que cet animal ne contracte pas la deuxième maladie, c'est que dans son organisme il s'est développé une action empêchante, qu'on n'a pas encore réussi à déterminer.

Ce virus n'obéirait en quelque sorte qu'à une loi de *prémunition* (comme dans la vaccination B.C.G.).

Cette étude expérimentale met en évidence le comportement infectieux du virus ; or, les tumeurs obtenues sont tout à fait semblables aux tumeurs d'apparence non infectieuse où une telle étiologie n'est pas soupçonnée.

Nous n'avons pas à rejeter le terme de néoplasme pour de telles tumeurs parce que nous leur connaissons une étiologie infectieuse ou considérée comme telle.

Papillomes Infectieux du Lapin

I. - Les Papillomes Naturels

Généralités et Etude Clinique :

Ces mêmes lapins sauvages, communément appelés « Cottontail » dans certaines régions des Etats d'Iowa et du Kansas sont sujets à une maladie endémique caractérisée par des protubérances cutanées dont les unes ont l'aspect d'une *verru*e, les autres celui d'une *corne*.

SHOPE l'apprit et se procura d'abord quelques verrues qu'il étudia. Par la suite il se fit envoyer des lapins sauvages vivants.

Il reçut jusqu'à 75 de ces animaux dont onze étaient porteurs de verrues ; avec ces éléments il put décrire la maladie.

Sur chacun des animaux atteints le nombre varie de une à dix sauf chez un seul lapin qui en était presque complètement couvert et dont les verrues enlevées à l'autopsie emplirent un flacon de 200 cc.

Leur *siège* habituel est la partie interne des cuisses, le ventre, le pourtour du cou et des épaules.

Leurs *dimensions* varient de 0,5 à 1 cm. de diamètre sur 1 à 1,5 cm. de hauteur.

De *coloration* noire ou gris noire, nettement kératinisées, quelque peu étranglées à leur base, leur surface supérieure est souvent irrégulière ou fissurée ; elles sont verticalement striées et se dressent comme un assemblage de très fines colonnettes étroitement jointes.

Sur les *coupes*, de coloration blanche, ou mou-

chetée de noir, l'aspect papillomateux est caractéristique.

Assez lâchement attachées à la peau, elles en sont *facilement arrachées*, lorsqu'on tire un tant soit peu sur elles, et laissent à leur place une surface saignante qui guérit généralement. Parfois le *papillome récidive* sur place après une telle extirpation.

Quel que soit leur nombre, ces tumeurs ne s'accompagnent d'AUCUN TROUBLE DE L'ETAT GENERAL.

Histologie :

WESTON HURST en a fait l'étude histologique.

Les tumeurs sont constituées par un certain nombre de protubérances épidermiques juxtaposées et filiformes, reposant sur un chorion formé de tissu conjonctif très compact.

Cet aspect suppose une croissance simultanée à partir de plusieurs centres et il en résulte une pression latérale.

Sur les bords, la tumeur fait saillie sur la peau normale avoisinante.

La transition avec l'épithélium normal des bords se fait assez brusquement et par une zone étroite où les couches épithéliales s'épaississent rapidement.

A la base d'une nouvelle tumeur *les cellules germinales* de la couche de Malpighi peuvent être plus hautes et plus étroites qu'à l'état normal donnant un aspect en palissade.

Les mitoses sont toujours présentes et souvent

nombreuses, on trouve des couches de quatre à à cinq cellules provenant du même chorion.

Le pigment mélanique est beaucoup plus abondant que dans la peau environnante.

La couche de *cellules polygonales* est beaucoup plus profonde, ainsi que la *couche granuleuse*.

Les cellules varient considérablement dans leurs dimensions et ces couches renferment un nombre variable de *cellules monstres* avec d'énormes nucléoles vésiculeux.

Il n'y a pas de *couche d'éléidine* définie, on passe plus ou moins brusquement de la couche granuleuse à la couche cornée qui est souvent imparfaitement kératinisée et présente simplement les contours des cellules squelettes avec des restes nucléaires pycnotiques.

Dans de nombreux cas les extrémités des plus longues papilles sont dans un état nécrotique déterminé probablement par un apport de sang manifestement insuffisant.

Le fait que cette nécrose se produit tout à coup est prouvé par la découverte de restes de figures mitotiques dans le tissu mort.

Une vive inflammation peut survenir localement. L'inflammation légère de la peau sous la verrue est révélée par la présence en petit nombre de lymphocytes, de plasmocytes et de leucocytes polynucléaires dans le tissu sous-cutané.

Aucune *inclusion cellulaire* définie n'a été reconnue.

Dans les couches superficielles de la verrue existent des éléments sphériques ou ovoïdes ; à pre-

mière vue ils pourraient paraître *intracytoplasmiques*, mais à un examen attentif on s'aperçoit qu'ils se trouvent entre les cellules, ou dans les dentelures de la membrane cellulaire. On peut suivre leur trace dans les couches plus profondes, presque jusqu'à la couche germinale, et ces éléments semblent provenir de la nécrose de cellules individuelles, à ce niveau.

II. - Expérimentation

L'expérimentation apporte des faits nouveaux qu'il convient de grouper et que nous allons étudier successivement dans l'ordre suivant :

1. Le Virus, sa vitalité ; la technique d'Inoculation.
2. Les Résultats : l'évolution de la maladie expérimentale :
 - a) vers la Papillomatose ;
 - b) vers la Cancérisation.
3. Les Facteurs prédisposants de l'évolution maligne.
4. La Transmission en série du Virus.
5. La Greffe des Tissus Papillomateux.

LE VIRUS :

Pour obtenir la transmission de ces verrues de lapins sauvages (genre *Sylvilagus*) à d'autres lapins sauvages ou à des lapins domestiques (genre *Oryctolagus*) Shope employa soit des verrues fraîchement enlevées, soit habituellement des verrues conservées depuis plus ou moins longtemps à la glacière dans une quantité équivalente de Glycérine.

Il céda un flacon, conservé à la glacière depuis près d'un an, à Peyton Rous et à Beard ; pendant sept mois à divers intervalles ceux-ci y puiseront la substance nécessaire à leurs expériences d'inoculation, et toujours ils en obtiendront des résultats positifs.

Le *tissu verruqueux* retiré de la Glycérine est, avec les plus minutieuses précautions d'asepsie,

lavé à trois reprises, coupé en très menus morceaux, broyé avec du sable dans un mortier, puis étendu de vingt fois environ son poids de solution saline physiologique.

Cette émulsion est centrifugée, et on décante le liquide clair comme de l'eau ou légèrement opalin qui surnage ; l'examen microscopique et les tentatives de culture n'y décèlent aucun élément organisé, microbe ou cellule vivante.

C'est ce liquide qui servira à la transmission des verrues par inoculation.

Ce liquide, après addition d'une culture en bouillon de *micrococcus prodigiosus* est passé sur des filtres Berkefeld de porosité variée V, N, W, cette filtration arrête le microbe sans faire perdre au filtrat ses propriétés :

Les inoculations faites avec le filtrat ou avec le liquide non filtré donnent des résultats absolument identiques.

C'est donc que le liquide, comparable à la lymphe vaccinale, contient un agent infectieux invisible, un *virus*, et qu'il peut à bon droit être appelé un liquide virulent.

Vitalité du Virus :

Sa résistance à la chaleur humide est plus grande que celle de la plupart des virus connus.

L'activité du liquide virulent, enfermé dans des ampoules de verre scellées au chalumeau, maintenu pendant trente minutes dans de l'eau à 65° C. n'est en rien diminuée ; elle résiste même, mais quelque peu diminuée, à un séjour de trente minutes à 67° C.

Technique d'Inoculation :

La technique d'inoculation est différente suivant les résultats désirés : d'abord la peau du ventre ou des flancs des lapins à inoculer est rasée.

Si l'on désire obtenir une nappe de verrues confluentes ; la peau est frottée sur une plus ou moins grande étendue avec du *papier à l'émeri*, le liquide virulent est ensuite étendu par onction sur la surface excoriée.

Mais si on ne veut obtenir que quelques verrues discrètes : la peau étant rasée le liquide virulent est déposé par goutte sur chacun des points à *scarifier*. Les scarifications doivent d'ailleurs être très superficielles et ne laisser sourdre qu'une sérosité à peine teintée de sang.

En somme, tout se passe comme pour l'inoculation de la vaccine aux animaux, lapins ou bovidés.

*
**

RESULTATS :

a) EVOLUTION VERS LA PAPILLOMATOSE :

Après une période d'incubation variable de six à douze jours on voit surgir en chaque point inoculé une petite élevation qui présente d'abord l'apparence trompeuse d'une vésicule, puis celle, plus véritable, d'une papule et enfin l'aspect caractéristique du *papillome*.

Elle atteint progressivement en six semaines environ une hauteur de 1 cm. à 1,5 cm., s'élève rarement jusqu'à 3 cm. puis demeure en apparence stationnaire sans régresser, sinon très exception-

nellement, et sans s'accompagner de la moindre altération de l'état général des animaux pendant les longs mois où ils sont gardés en observation.

Histopathologie :

WESTON HURST a trouvé une structure histologique identique tant pour les papillomes naturels que pour les papillomes d'inoculation.

Sur ces derniers, il a pu étudier l'évolution des lésions depuis leur début apparent.

Dès le *septième jour* après l'inoculation dans une série de lapins ne présentant de lésions macroscopiquement visibles qu'à partir du *dixième jour*, de légers épaissements de l'épithélium peuvent être décelés au microscope dans la région inoculée.

Le *neuvième jour* des épaissements bien localisés et bien nets apparaissent, ils sont composés en grande partie de cellules se multipliant rapidement et différant très peu des cellules épithéliales normales.

Bien que dépassant quelque peu le niveau général de la peau, les masses cellulaires s'étendent davantage dans le chorion où par une extension latérale, elles arrivent à doubler l'épithélium normal.

La Granulosa est plusieurs fois plus épaisse que la normale ; mais jusqu'à présent il n'y a pas de kératinisation excessive ; le développement est avant tout *épithélial*.

Des coupes de verrues macroscopiquement visibles depuis *cinq jours*, révèlent une couche pres-

que continue d'épiderme épaissi, s'étendant au-dessus de la région inoculée.

Les mitoses sont abondantes, même à quelque distance de la couche germinale, dans des cellules qui contiennent un grand nombre de grains de *kératohyaline*.

La kératinisation des cellules nouvellement formées commence, et, à ce stade, est plus parfaite que plus tard.

Graduellement les verrues s'élèvent comme des papilles de la surface.

Les cellules polygonales montrent une grande variété de taille, la kératinisation est moins parfaite et la pigmentation excessive, et tous les signes d'une croissance spontanée sont fidèlement reproduits.

La nécrose du sommet des papilles peut se produire dès *le vingtième jour*, alors que le développement des verrues est déjà bien avancé dans la région inoculée.

Les mitoses sont nombreuses, aucun signe de régression spontanée n'a été remarqué.

Il n'y a pas de différence marquée entre les verrues produites sur les lapins sauvages et sur les lapins domestiques.

Sur le lapin sauvage l'arrachement de la masse principale de la verrue peut être suivi de régénération d'une verrue de structure identique.

Les verrues expérimentales développées sur un animal sauvage déjà infecté ne diffèrent pas histologiquement des tumeurs spontanées.

Tout au long de la série expérimentale apparaît dans le chorion un degré variable d'infiltration in-

flammatoire de leucocytes mononucléaires et polynucléaires ; cette infiltration n'est jamais intense.

Essais d'inoculations par des voies nouvelles. — (Affinité épidermotrope). :

Les inoculations *intra-épidermiques* avec le filtrat virulent sont seules suivies de succès tandis que les inoculations sous-cutanées, intrapéritonéales, intratesticulaires, intraveineuses, intracérébrales du même filtrat ne provoquent aucune réaction appréciable.

Quant aux inoculations intradermiques, elles ne sont suivies de succès que dans 50% des cas et le papillome solitaire qu'elles provoquent n'apparaît pas au point où le virus est déposé, mais au point d'entrée de l'aiguille dans le derme.

Ultérieurement cette affinité du virus pour les cellules épithéliales de la peau des lapins sauvages ou domestiques sera confirmée par PEYTON ROUS et par BEARD.

Les inoculations pratiquées sur les rats, sur les souris, sur les cobayes, sur quatre chats, un porc et une chèvre, ne provoquèrent aucune réaction.

Chez les lapins les inoculations échoueront aussi sur les muqueuses du prépuce, de la langue, de la joue, du palais, de la trachée et des bronches, même après que les muqueuses auront été diversement irritées ou excoriées.

Chez ces animaux, les injections de liquide virulent dans le foie, la rate, l'estomac, l'appendice, le coecum, le rectum, les reins et la glande sous-maxillaire demeureront stériles.

Enfin les tissus des embryons de lapin ne réagiront pas davantage et la peau des lapins nouveaux-nés se montrera relativement réfractaire.

Ainsi PEYTON ROUS et BEARD achèveront de démontrer pour ce virus son affinité épidermotrope, restreinte à deux espèces animales voisines.

Cette affinité épidermotrope s'étend aussi aux lapins de France, tant domestiques que sauvages, (lapin de garenne) comme l'ont montré les expériences toutes récentes de PEYRON, HARDE et KOBOZIEFF.

Immunité :

La peau des lapins sauvages ou domestiques ne paraît pas présenter d'immunité naturelle à l'inoculation du virus puisque sur 123 animaux neufs qu'il inocule, Shope ne trouve aucun réfractaire.

Par contre, chez les lapins sauvages ou domestiques, porteurs de papillomes d'inoculation, il se développe, plusieurs semaines après cette inoculation, un état plus ou moins prononcé d'immunisation de la peau, comme le prouve : soit l'échec complet de tentatives d'inoculation nouvelle, soit après une période d'incubation de longueur inusitée, la rareté, la grande lenteur d'évolution et parfois la régression des papillomes qui apparaissent.

Chez les animaux qui présentent ces divers degrés d'immunisation cutanée, Shope en trouve l'explication dans le sérum sanguin.

Les sérums de lapins sauvages, infectés soit naturellement, soit expérimentalement, aussi bien que ceux de lapins domestiques infectés expérimentalement ont été reconnus contenir des *anti-*

corps effectifs contre l'agent producteur de verrues.

La plupart de ces sérums l'ont neutralisé complètement en sorte que les verrues ne se développent pas chez des animaux inoculés avec des mélanges de sérum et d'agent infectieux.

Chez d'autres, une neutralisation parfaite se manifeste par le fait que la période d'incubation fut double ou triple.

L'inoculation de solution neutralisée et de la solution virulente témoin furent pratiquées sur le même animal simultanément.

De cette manière les variations de résistance individuelle pour chaque animal sont complètement éliminées.

D'après ces expériences il est évident qu'une atteinte verruqueuse, non seulement donne aux lapins une *résistance complète ou partielle*, à la réinfection, mais elle amène aussi des anticorps démontrables dans leur sérum et ceux-ci sont capables de neutraliser complètement l'agent producteur de verrues.

Le degré atteint par ce pouvoir neutralisant dépend d'ordinaire de la quantité de tissu papillomateux qui s'est développé ; il existe pourtant des exceptions à cette règle, la présence de volumineuses tumeurs pouvant s'accompagner d'une absence de pouvoir neutralisant.

Mais, même quand ce pouvoir est considérable, il n'a pas d'influence évidente sur l'évolution des papillomes existants ; d'autres facteurs interviennent pour déterminer leur accroissement ou leur régression.

Toutefois ce pouvoir agit en empêchant le suc-

cès de la réinoculation chez ces animaux.

*
**

b) *EVOLUTION NATURELLE DES PAPIL-
LOMES VERS LA CANCERISATION :*

Les expérimentateurs choisirent les lapins domestiques parmi ceux dont les papillomes étaient les plus visibles, dont l'aspect était le plus florissant, et dont la croissance s'opérait rapidement.

Ces animaux des deux sexes venaient d'atteindre l'âge adulte au moment de l'inoculation.

Les premières manifestations extérieures de la transformation maligne des papillomes n'apparaissent que quatre mois après l'inoculation.

D'après le mémoire de PEYTON ROUS et BEARD, sur un lot de dix lapins domestiques porteurs de papillomes infectieux, sept de ces animaux présentent des tumeurs dont la transformation maligne est certaine au bout de deux cents jours.

Un huitième ne présente pas de signes certains ; parmi les deux restant, l'un est mort précocement, tandis que les papillomes de l'autre ont régressé.

Pour un nombre égal de lapins sauvages inoculés depuis plus longtemps, aucune transformation cancéreuse ne se produisit.

Sur les sept lapins en question plus de 50 tumeurs dont 30 d'après l'examen histologique et les autres d'après leur aspect sont certainement des tumeurs malignes.

Un lapin récemment tué apporte un supplément de 20 nouveaux néoplasmes au total connu.

Encore qu'ils ne tiennent aucun compte des cancers microscopiques révélés très nombreux par les examens de biopsie de papillomes en évolution dans la série énumérée.

Aspect Macroscopique de ces Cancers .

On doit retenir deux aspects principaux parmi ces tumeurs malignes : le cancer fongoïde et le cancer ulcéré.

Le *Cancer Fongoïde* peut s'élever à plusieurs centimètres au-dessus de la peau ; mais il peut rester longtemps localisé au niveau du papillome qui lui a donné naissance ; il peut d'ailleurs conserver longtemps l'aspect plus ou moins marqué de la tumeur bénigne.

Sa masse est toujours facilement saignante.

Le *Cancer Ulcéré* est envahissant, térébrant et donne habituellement des métastases dans les ganglions régionaux, plus rarement dans les ganglions rétropéritonéaux et dans les poumons.

Dans cette expérience, quand PEYTON ROUS et BEARD publièrent leur mémoire, trois des lapins sont morts des progrès du mal, alors que deux autres ont succombé à des complications intercurrentes.

Histologie :

Ce papillome consiste d'abord en une prolifération anormale des cellules de la couche filamenteuse du corps muqueux de MALPIGHI avec épaissement de la couche cornée.

Dès le second mois après l'inoculation le chorion

est envahi par des languettes irrégulières issues des cellules en prolifération ; elles le pénètrent et des *globes perlés* apparaissent ; ils sont formés de couches concentriques reliées à la masse cellulaire dont ils proviennent, par un mince cordon filamenteux ; d'autres sont complètement indépendants.

Puis les cellules émigrantes se multiplient, s'éloignent et se disséminent dans un agencement de plus en plus désordonné ; en même temps elles perdent leur forme et leurs propriétés caractéristiques.

Par ces modifications progressives et continues, le papillome devient successivement en partie ou totalement un épithélioma d'abord typique, puis atypique c'est-à-dire un Cancer à cellules squameuses.

Ce Cancer prend toujours naissance uniquement des cellules à filaments, lésées par le virus d'inoculation et non des cellules de la couche basale, ni du revêtement épithélial des follicules pileux et des glandes sébacées.

C'est un épithélioma *Spino-Cellulaire* qui conserve très longtemps ses caractères originels.

Il perd tout de même graduellement son caractère papillomateux pendant qu'il acquiert des propriétés de malignité de plus en plus marquées : tendance envahissante et destructrice.

On peut observer tous les degrés de cette évolution sur les différentes tumeurs d'un même animal, et souvent sur la même tumeur.

FACTEURS PREDISPOSANTS :

Le succès de la cancérisation dépend de facteurs

très différents.

D'abord le *virus employé* à l'inoculation.

Avec certaines souches virulentes des papillomes deviennent florides et ne cessent de croître.

Le *terrain* vient ensuite : suivant l'espèce animale qui reçoit l'inoculation.

Ainsi :

Les lapins sauvages, « *Cottontail* », inoculés avec du virus qui provoque à coup sûr des cancers chez le lapin domestique, présentent des papillomes à développement très lent ; ces tumeurs reposent sur une couche de tissu cicatriciel, et ne sont pas encore cancérisées après un an d'observation, beaucoup même ont régressé.

De même, parmi les lapins sauvages porteurs de papillomes spontanés, Shope n'a jamais rencontré de Cancer.

Dans une même espèce animale on peut trouver des *variations individuelles* :

Des lapins domestiques d'une même portée sont inoculés avec le même virus ; les uns présentent des papillomes qui évoluent rapidement vers la cancérisation, alors que d'autres sont porteurs de papillomes qui régressent au bout de quelque temps.

Fait remarquable, qui montre bien le facteur terrain c'est que tous les papillomes d'un même individu se comportent de la même manière.

L'état de la peau est aussi à considérer : la *pigmentation* a son importance ; les lapins à peau noire et blanche présentent une plus grande proportion de cancers sur les taches noires que sur les taches blanches, la pigmentation disparaît d'ail-

leurs au fur et à mesure de l'accroissement de la tumeur.

Il existe encore *d'autres facteurs* favorisant la tendance spontanée à la cancérisation : tels le rouge écarlate, l'infection microbienne, la suppuration, l'excision.

Mais ces facteurs ne font qu'accélérer une tendance naturelle vers la cancérisation, ils ne sont nullement nécessaires, puisque cette cancérisation se ferait sans eux ; ils ne permettent que de hâter la croissance des papillomes à marche lente.

Action du Virus de Shope sur les Tumeurs au Goudron :

A des lapins qui, après un mois et demi de badiageonnages de la peau des oreilles avec du goudron, présentaient des papillomes de taille discrète, PEX-TON ROUS injecte dans une veine une forte dose de filtrat de papillome infectieux de lapin sauvage.

Après une quinzaine de jours de latence, il voit se produire un rapide accroissement des papillomes préexistants et une brusque éclosion de nouvelles tumeurs.

Le caractère des lésions change ; elles deviennent charnues et infiltrantes, peuvent se propager d'une face de l'oreille à l'autre à travers le cartilage, envahir tout l'organe.

En quelques semaines, l'animal meurt par le fait du développement de ces épithéliomas de grande malignité.

Cette expérience montre comment des lésions préexistantes peuvent changer le comportement

du virus de Shope, car nous avons vu précédemment que ce virus ne produisait aucun effet par voie intraveineuse, dans les conditions normales.

TRANSMISSION EN SERIE DU VIRUS :

Jusqu'à présent il semble qu'entre les papillomes des lapins « *Cottontail* » et ceux des lapins domestiques, aucune différence n'existe.

Il en est une, toutefois, d'ordre *biologique* et non *morphologique*, qui est d'un grand intérêt et que seule l'expérimentation révèle.

A l'aide des papillomes naturels ou provoqués des lapins sauvages on prépare un filtrat virulent dont l'inoculation à des lapins de toute espèce reproduit le papillome originel.

On peut ainsi transmettre en série par inoculation virulente de lapin sauvage à lapin sauvage un papillome qui conserve toujours son caractère de maladie infectieuse.

Tout au contraire, il paraît impossible d'extraire un tel virus des papillomes d'inoculation provenant de lapins domestiques ; ces papillomes ne sont inoculables ni à d'autres lapins domestiques ni à des lapins sauvages, ils ne sont pas transmissibles ; à qui ne connaîtrait pas leur origine infectieuse rien ne permettrait de la soupçonner.

*
**

NEOPLASMES PROVOQUES PAR L'IMPLANTATION DE TISSU PAPILLOMATEUX :

Ces recherches d'un genre nouveau sont l'œuvre de PEYTON ROUS et BEARD. Après avoir confir-

mé l'affinité exclusive du virus découvert par SHOPE pour les cellules épidermiques de la peau des lapins, ils étudient la *transplantation* des cellules vivantes que ce virus a transformé en cellules *papillomateuses*.

Avec les plus grandes précautions d'asepsie ils préparent des fragments de tissu papillomateux assez menus pour passer à l'intérieur d'une aiguille creuse de calibre 18, puis chez des lapins sauvages ou domestiques, implantent ces fragments dans les tissus sous-cutanés de l'aisselle et de l'aîne, dans les muscles extenseurs des pattes et dans les divers viscères, foie, rate, reins, estomac.

Chez les lapins sauvages comme chez les lapins domestiques toutes ces implantations sont suivies de succès et deviennent le point de départ de tumeurs néoplasiques souvent énormes, douées du pouvoir envahissant et destructeur des cancers.

Les animaux qui n'ont pas été sacrifiés en vue de l'étude des lésions se cachectisent et meurent en quelques mois, au plus, dans un état d'extrême émaciation, s'ils ne sont pas emportés plus tôt par une infection secondaire.

L'évolution, plus rapide chez les lapins sauvages, amène la mort de l'un en trente neuf jours, celle d'un autre en quatre vingt un jours, tandis que les lapins domestiques ne succombent habituellement qu'après une centaine de jours.

La structure générale de tous ces néoplasmes d'implantation est la même dans tous les organes. Ils sont arrondis ou irréguliers, suivant qu'ils proviennent d'un ou de plusieurs foyers, nettement délimités, blancs, gris noirs ou panachés,

résistants à la coupe, à texture serrée, nécrosés dans une plus ou moins grande étendue, sauf à leur périphérie et dans certains de leurs prolongements.

Beaucoup sont entourés d'une capsule de tissu conjonctif, mais d'autres ne sont pas encapsulés : envahissants et destructeurs, ils pénètrent souvent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

A l'examen *microscopique* on s'aperçoit qu'ils reproduisent fidèlement la structure épithéliale et papillomateuse des néoplasmes cutanés dont ils proviennent ; une différence : les papilles, au lieu de saillir à l'extérieur convergent vers le centre ; l'épithélium basal en prolifération forme la couche extérieure du néoplasme, les cellules kératinisées et mortes s'accumulent à l'intérieur.

Ces néoplasmes d'implantation, suivant qu'ils se développent dans le tissu sous-cutané, dans les muscles, le foie, la rate, l'estomac ou les reins, présentent quelques modifications de détail qui ne changent en rien l'allure générale.

Transmission en série :

Fait devant retenir l'attention : PEYTON ROUS et BEARD découvrent entre les néoplasmes d'implantation des lapins sauvages et ceux des lapins domestiques, malgré leur étroite ressemblance macroscopique et microscopique, la même différence d'ordre *biologique* que SHOPE a découverte avec des verrues d'inoculation des uns et des autres.

Chez les *lapins sauvages*, non seulement les néoplasmes d'implantation sont transmissibles en série, mais par broyage, centrifugation et filtra-

tion ; il est facile de récupérer, à partir des néoplasmes intra-musculaires ou intra-viscéraux, le virus originel, et, par inoculation de ce virus, de reproduire des papillomes cutanés.

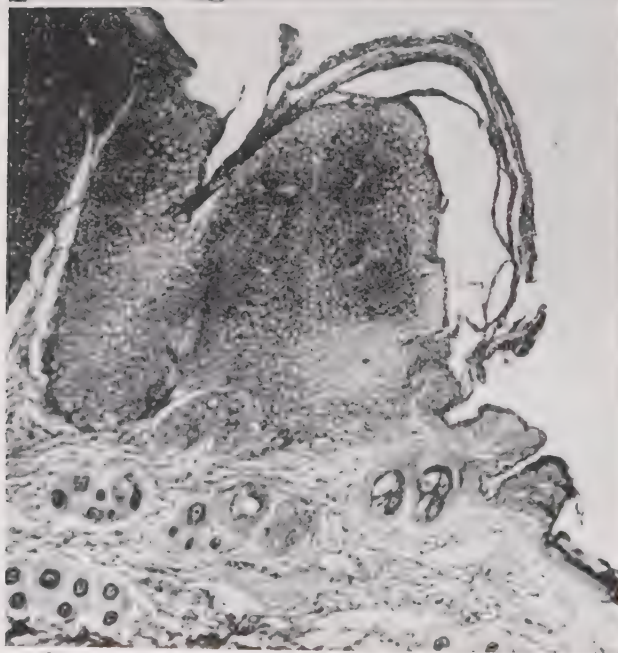
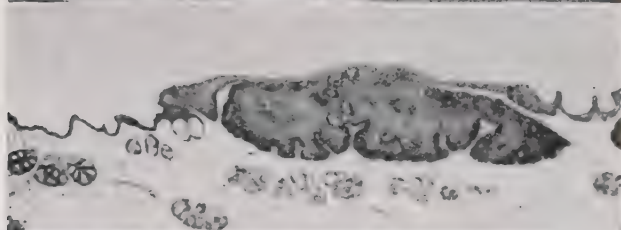
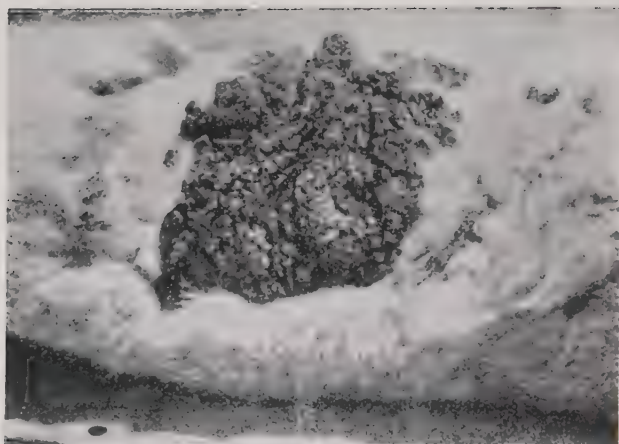
Chez les *lapins domestiques*, au contraire, la même recherche, avec leurs néoplasmes d'implantation, comme avec leurs papillomes d'inoculation, aboutit à un échec.

Ainsi l'expérimentation, qui met si aisément en lumière, chez les lapins sauvages, l'origine virulente des néoplasmes cutanés et viscéraux, ne parvient pas à révéler, à ceux qui l'ignorent, cette même origine pour les tumeurs des lapins domestiques.

Fait destiné à éveiller encore l'attention : les lapins porteurs de verrues et dont l'*épiderme est immunisé* contre une nouvelle inoculation virulente (comme l'a montré SHOPE) ne se montrent *nullement réfractaires* au développement des néoplasmes dans les viscères par implantation du tissu papillomateux.

Inversement des lapins dont l'épiderme est démontré très sensible à l'inoculation virulente, se montrent en certaines conditions plus ou moins réfractaires au développement des néoplasmes dans les viscères par implantation du tissu papillomateux.

Ainsi les conditions qui favorisent ou qui entravent l'action *néoplasmigène* d'un virus sur des cellules déterminées, celles de l'épiderme par exemple, apparaissent très différentes des conditions qui favorisent ou qui entravent la transplantation de cellules devenues néoplasiques sous l'action de ce virus.



EXPLICATION DES FIGURES

1) *Papillome expérimental développé sur l'abdomen d'un lapin domestique ; cette photographie montre la formation de tumeurs confluentes et massives, sur un animal infecté, après scarification avec du papier à l'émeri.*

Ce papillome date de 118 jours et est fortement kératinisé.

2) *Coupe d'un papillome expérimental chez un lapin domestique trois jours après son apparition. La masse d'épithélium hyperplasié s'étend en partie au-dessous de l'épithélium normal qu'elle double sur les bords. Il n'y a pas de kératinisation excessive.*

3) *Coupe d'un papillome expérimental chez un lapin domestique, 18 jours après son apparition. L'épithélium est extrêmement épaissi et fait considérablement saillie au-dessus de la surface normale des téguments.*

(In : The Journal of expérimental Médecine:
1933)

Etude Chimique du Virus du Papillome Infectieux

Il y a deux ans une protéine cristalline a été obtenue par traitement chimique du jus de plante atteinte du virus de la mosaïque du tabac.

De nombreuses expériences chimiques, biologiques et physiques indiquent que cette protéine paraît être l'Agent responsable de la maladie.

Des procédés chimiques semblables n'ont pas donné de protéine pure de virus à partir de plante infectée par d'autres virus.

Récemment cependant le progrès de méthodes qui utilisent l'ultracentrifugation différentielle a rendu possible l'isolement à l'état pur de certains des virus végétaux moins stables.

La stabilité inaccoutumée du virus de la papillomatose infectieuse du lapin le rend tout à fait favorable à ce mode de recherches.

BEARD et WYCKHOFF ont isolé à partir des masses verruqueuses de lapins *Cottontail* une protéine d'un poids moléculaire élevé avec lequel est en rapport le caractère contagieux de la maladie.

Le procédé suivant a été adopté pour la préparation de cette protéine : de 5 à 10 G. de tissu verruqueux glycérolé connu pour être contagieux ont été broyés avec du sable et épuisés avec 100 cc. d'eau salée physiologique.

Après clarification préliminaire, par une centrifugation au ralenti, ces échantillons ont été ul-

tra-centrifugés dans des tubes de 17 cc. pendant environ deux heures à 60.000 tours à la minute.

Les corpuscules ainsi projetés furent recueillis dans une solution de 0,1 M. phosphate, débarrassée des matières colloïdales agrégées par une centrifugation au ralenti et de nouveau ultracentrifugée à 60.000 tours, pour fournir un culot de matière lourde ; ce procédé se répète trois ou quatre fois, ou bien jusqu'à ce que des épreuves par l'ultracentrifugation analytique montrèrent que toutes les impuretés légères s'étaient perdues dans les liquides surnageant et que toutes les matières colloïdales légères s'étaient agrégées et éliminées sous l'effet des centrifugations intermédiaires, au ralenti.

60 gr. de tissu verruqueux provenant de 5 ensembles différents de verrues ont été traités de cette façon.

Dans trois cas les papillomes étaient le résultat d'une affection « *naturelle* ».

Pour les deux autres les tumeurs avaient été produites par inoculation expérimentale.

Ces tissus présentaient des degrés différents d'infection.

Les suspensions les plus actives produisaient des papillomes d'un développement rapide chez les lapins domestiques, sept jours après l'inoculation d'extraits salins, alors que les plus pauvres exigent 13 jours pour produire des verrues disséminées.

L'ultracentrifugation différentielle dans chaque cas fournissait une protéine lourde exempte d'impuretés colloïdales et de quantités perceptibles de

contaminants légers.

Une solution contenant 1 mg. par CC. de cette substance purifiée était opalescente et donnait des réactions colorées positives avec le réactif de MILON, le réactif xanthoprotéique et le biuret.

Une fraction de la même solution ne parvint pas à fournir un test MOLISCH positif immédiat pour le carbohydrate, mais un léger anneau violet se développant au repos, le composant fut reconnu contenir environ 15 % de nitrogène par l'analyse de KJELDAHL.

La protéine lourde se coagule complètement à une température de 67° et laisse à la surface un corps exempt de protéine.

L'activité des extraits de papillomes commence à diminuer à 67° et est complètement détruite à 70°.

A l'ultracentrifugation analytique, la protéine lourde de chaque échantillon se sédimentait avec cette démarcation nette qui caractérise l'espèce moléculaire bien isolée.

Dans chaque cas la constante de sédimentation était la même :

$$S = \underset{20}{CA} 250 \times 10^{-13} \text{ cm} \cdot \text{sec. dynes.}$$

Si cette protéine de papillomes a à peu près, la même constitution en solution que la molécule de protéine du virus de la mosaïque du tabac, elle doit avoir un poids moléculaire dépassant quelque peu 20 Millions, une particule semblable a environ 40 millimicrons de diamètre.

Pratiquement la même quantité (0,22 à 0,26 mg. par gr.) de protéine lourde, a été obtenue à partir

de tous les matériaux, sauf un, qui était notablement plus riche (0,80 mg. par gr.).

Dans trois expériences l'effet de chaque centrifugation sur le principe virulent a été déterminé. Pour cela des dilutions successives des extraits salins originaux des liquides surnageant et des solutions de corpuscules sédimentés ont été titrées chez des lapins domestiques :

La quantité minima de protéine nécessaire pour produire des verrues 17 jours après l'inoculation est de 10^{-7} à 10^{-8} grammes, tandis qu'il fallait de 10^{-5} à 10^{-6} grammes de protéine totale dans les extraits salins pour une infection comparable.

La protéine lourde est plusieurs milliers de fois plus virulente que le tissu verruqueux dont elle provient.

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de perte appréciable de l'activité virulente en aucun point de la préparation, qu'elle suit la protéine lourde à chaque pas et qu'elle se concentre avec elle.

Fait très important. — Il y a d'autres preuves que cette protéine est entièrement associée à l'activité virulente.

Des extraits actifs de papillomes de lapins à queue de coton produisent des tumeurs exubérantes chez les lapins domestiques.

Ces masses verruqueuses cependant ne fournissent d'habitude aucun virus actif : l'extrait de 10 G. de tissu verruqueux de lapin domestique reconnu par des tests répétés de SHOPE comme non contagieux a été soumis à la concentration ultracentrifuge et à l'analyse décrite plus haut. Aucune protéine lourde n'a été découverte.

Essais Therapeutiques

I. — *Action des Rayons X sur le Papillome Infectieux du Lapin :*

LACASSAGNE irradie des papillomes avec une dose de 5000 r ou plus en deux ou quatre jours.

L'effet produit par les rayons se manifeste très rapidement, et on peut suivre par des mensurations la régression quotidienne de la lésion.

La tumeur semble se rétracter sur sa base, ou se désagréger par sa périphérie, laissant au quinzième jour une peau glabre, non ulcérée. Après trois semaines la guérison est totale.

La guérison paraît durable : l'auteur n'a pas observé de récurrence même sur le cas le plus anciennement traité (3 mois).

Les Rayons X guérissent les papillomes infectieux du lapin à une dose qui, sur la peau saine, ne provoque pas de radioépidermite.

Il semble qu'ils agissent par destruction des cellules malades devenues, de ce fait, plus radiosensibles. En effet, ce ne peut être une action stérilisatrice de l'agent causal par les rayonnements, puisque la dose nécessaire à la destruction du virus dépasserait plus de 25 millions de r d'après ce que semblent indiquer les premières expériences faites « in vitro ».

*
**

II. — *Effet de la destruction de l'Hypophyse :*

Les lapins en état d'insuffisance hypophysaire par

destruction de leur hypophyse au moyen de rayonnements radifères, présentent un certain degré d'immunité vis-à-vis du virus de Shope ; les papillomes guérissent parfois spontanément en quelques semaines.

Cette immunité relative est encore mise en évidence par les expériences de Lacassagne et de Nyka.

Ceux-ci montrent que l'injection intraveineuse du virus de Shope à des lapins présentant des papillomes au goudron à marche lente, ne détermine pas de poussée néoplasique violente, quand ces lapins ont eu l'hypophyse détruite, alors que sur les lapins témoins dont l'hypophyse est intacte se produit un rapide accroissement des papillomes préexistants et une brusque éclosion de nouvelles tumeurs.

Si avec un procédé moins brutal on parvenait à déterminer une insuffisance hypophysaire assez forte pour obtenir la régression des tumeurs, on pourrait peut-être envisager son application en thérapeutique humaine.

★ ★

III. — *Emploi de la Colchicine :*

En collaboration avec Bernard Laffay, Guy Pomeau Delille et Koboziëff, Albert Peyron expérimente la Colchicine sur les papillomes du lapin de Shope.

On sait que la Colchicine exerce une action inhibitrice sur les mitoses des tissus normaux : on n'avait pas réussi jusqu'alors, à l'aide de cette subs-

tance, à provoquer la régression complète des tumeurs spontanées ou inoculées (chez la souris).

Les auteurs cités ont obtenu chez le lapin la stérilisation du papillome infectieux de Shope dont l'évolution normale se poursuit, comme nous l'avons vu, pendant cinq à dix mois et parfois même douze à quinze mois avant d'entraîner la mort.

Les observations établissent que l'action de la Colchicine s'exerce aussi bien en applications locales qu'en injections.

Les résultats sont beaucoup plus favorables que ceux obtenus par divers auteurs chez la souris.

Cette différence est vraisemblablement liée à la lenteur d'évolution du papillome du lapin qui permet à la Colchicine d'exercer son action pendant un temps suffisamment long.

L'emploi de la Colchicine nous montre un aspect nouveau de la Toxicothérapie du Cancer.

**Autres Tumeurs
de nature Infectieuse**

Pathologie Animale et Pathologie Humaine

La question des tumeurs directement transmissibles chez les animaux vertébrés est à l'ordre du jour.

Des recherches nombreuses sont actuellement en cours, la solution de l'énigme pathogénique du Cancer se laissera peut-être bientôt percer.

Jetons un regard général sur quelques-unes des tumeurs qui font l'objet de ces recherches et rapportons-les à ce que nous savons des tumeurs humaines.

★
★

A. — PATHOLOGIE COMPAREE

TUMEURS DES OISEAUX

a) *Sarcome du Poulet* :

Le *sarcome du poulet* de ROUS a un caractère histologique d'une grande similitude avec le sarcome humain ; sa transmission par filtrats ne fait actuellement plus aucun doute.

★
★

b) *Epithélioma Contagieux des Volatiles* :

A. CASTELLI et PILLE ont été amenés à étudier récemment l'épithélioma contagieux des volatiles

à propos d'une épizootie qui se déclara en 1928 dans le pays de Quarto S. Eléna.

L'infection épithéliomateuse atteignit avec prédilection les jeunes poussins et les jeunes poulets.

Les moyens prophylactiques habituels furent insuffisants à protéger les animaux sains.

L'incubation est courte (de quatre à cinq jours) chez les jeunes, plus longue chez les adultes (dix à quinze jours).

Au cours de l'infection les poulets maigrissent beaucoup et si l'animal ne meurt pas le processus s'éteint progressivement en un mois à peu près.

La transmission expérimentale est facile : on frotte du matériel épithéliomateux sur les crêtes et les fanons ou sur la peau des volatiles après scarification.

Mais les auteurs n'ont pas réussi à transmettre la maladie après filtration sur bougie Berkefeld d'une émulsion de tissu épithéliomateux, alors que les résultats furent positifs avec le même produit non filtré.

EPITHELIOMA DE LA SOURIS

Les expériences de MORAU, de JENSEN et de BORREL ont montré l'inoculabilité assez facile de l'épithélioma des souris chez ces animaux.

Il semble, d'autre part, que cet épithélioma soit particulièrement *contagieux* : Borrel signale l'apparition de vingt cas d'épithéliomas dans un lot de 200 souris, dans l'espace de deux ans, sur des souris qui avaient été placées dans la même cage ; il signale d'autres cas où la proportion est moins

dre, mais où il semble bien qu'une cause de contagion locale puisse être invoquée.

Il s'agit d'un épithélioma qui débute dans les culs-de-sac glandulaires, souvent au niveau des mamelons, à l'aîne, à l'aisselle ou au niveau de l'abdomen ; quelques fois le point de départ est à la vulve.

Les métastases ganglionnaires sont rapides et se développent en même temps que la tumeur initiale.

L'évolution des tumeurs spontanées ou inoculées amène la cachexie complète de l'animal ; ces tumeurs atteignent alors souvent une taille supérieure à celle de la souris.

Souvent la tumeur s'ulcère ; la mort survient en un ou deux mois ; à l'autopsie on trouve toujours des métastases dans le poumon.

La tumeur a presque toujours une *structure histologique* tubulée très nette ; on y voit des tubes et des cylindres épithéliaux, formés tantôt d'une couche gardant le type acinus, ou bien de plusieurs assises cellulaires formant des cylindres pleins et de véritables bourgeons épithéliaux.

La tumeur a tendance à s'accroître vers la périphérie, et n'est adhérente que par sa base à la face profonde de la peau. Les réactions conjonctives, autour de cette hyperplasie épithéliale, sont très peu marquées.

En étudiant à un fort grossissement les cellules cancéreuses de la souris, Berrel a constaté que certains tubes épithéliaux présentaient des *inclusions intra-cellulaires*, ressemblant à celles trouvées dans la *pustule clavelleuse*.

PAPILLOME LABIAL DU CHAT

Le papillome labial du chat entrerait dans la catégorie des tumeurs d'origine infectieuse.

Certains auteurs leur prête un caractère contagieux.

Pour Robert MORIN, il est difficile de se prononcer et de vouloir affirmer cette étiologie.

Aucune démonstration n'a été encore faite, mais cet auteur se range tout de même à l'hypothèse infectieuse soutenue par CADIOT dans son *traité de thérapeutique chirurgicale*.

L'infection serait d'origine externe : en effet, la localisation du papillome labial au niveau des lèvres (surtout à la lèvre supérieure), l'apparition de cette affection sur des organismes sains semblent relever d'une infection à la faveur d'un contact avec ou sans lésions superficielles de l'épithélium labial favorisant l'introduction du *Virus*.

Quoi qu'il en soit de l'étiologie du papillome labial l'agent supposé détermine une hyperplasie conjuguée de l'épithélium et des papilles de la muqueuse labiale, c'est-à-dire un papillome muqueux qui présente cette particularité d'être peu saillant, sessile, étalé.

Les constatations histologiques de BALL et de A. TAPERNOUS, ont été faites sur des papillomes apparus à la suite d'une auto-inoculation de la lèvre inférieure du chat.

TUMEURS DES CHIENS

a) *Papillomes des muqueuses du Chien* ;

Il existe deux variétés locales de papillomes des

muqueuses, celui de la muqueuse buccale et celui de la muqueuse génitale ; GOODPASTURE et de MOMBREUN ont reconnu l'analogie de structure de ces tumeurs avec les papillomes humains.

FADYEAU et HOBDAÏ transmettent la maladie aux chiens par dépôt d'émulsion de tissu verruqueux sur la muqueuse scarifiée de chiens bien portants ; seulement les verrues buccales ne donneront pas de verrues génitales et inversement.

Les verrues apparaissent après une incubation de trente à trente trois jours.

Dans de nombreux cas les verrues ne persistent pas plus de six semaines.

En 1930 FINDLAY montra que la maladie était inoculable en série à l'aide d'un filtrat, sur bougie Berkefeld, de tissu verruqueux en émulsion.

Le virus peut être conservé très longtemps dans une solution à parties égales de Chlorure de Sodium et de Glycérol, ou par dessiccation dans le vide après congélation.

L'exposition à la température de 58°C pendant une heure détruit tout son pouvoir pathogène.

b) *Sarcome Vénérien du Chien ;*

Le sarcome infectieux des organes génitaux externes du chien, de STICKER, consiste en nodules saillants, plus ou moins papillaires, siégeant électivement sur les organes génitaux externes mais pouvant aussi se développer ailleurs (tête, jambes).

Ces nodules n'atteignent pas un volume considérable, ils peuvent régresser, ils ne déterminent qu'exceptionnellement des métastases.

Ces tumeurs sont contagieuses : elles se transmettent lors de l'accouplement. Ce fait fut mis en évidence par NOWENSKI et WEHR.

Expérimentalement les inoculations de tissu broyé sont positives dans 72% des cas.

STUBBS et FURTH ont ainsi réussi pour l'un de ces cas la transmission en série pendant onze générations successives.

Les tumeurs apparaissent au point d'inoculation après trente huit jours d'incubation en moyenne.

Nous signalerons le cas rapporté par MM. MONTPELLIER, DIEUZEIDE et VICREY :

Il s'agit d'une tumeur essentiellement lymphosarcomateuse avec évolution partielle réticulo-endothéliomateuse.

Ce type tumoral est une preuve typique des liens qui unissent le groupe des réticulo-sarcomes au groupe des *lymphosarcomes*. Pourtant le caractère contagieux de ces tumeurs sarcomateuses ne fait actuellement plus aucun doute.

•
**

TUMEURS SCHWANNIENNES CUTANÉES

DU MULET

Les tumeurs Schwanniennes du mulet sont des tumeurs nerveuses périphériques d'un type anatomo-clinique déterminé, mais elles ont été la plupart du temps englobées semble-t-il sous l'appellation clinique de « *papillome* » ou de « *fibrome* ».

On observe une petite tumeur apparaissant sous

la forme d'une légère voussure de 1 à 2 cm. de diamètre, ou bien on rencontre des paquets de nodules tumoraux, agglomérés, dermiques, irrégulièrement saillants et lobulés, verrucoïdes et ulcérés.

Ils peuvent siéger sur le scrotum, sur le fourreau, la face interne des cuisses ou le poitrail.

Ces tumeurs étudiées à Alger par MM. MONTPELLIER, LAFARGUE, JACQUEMIN, BADENS et DIEUZEIDE ont fait l'objet de deux publications.

Leur structure histologique mise en évidence par des colorations électives (BIELSCHOWSKY) est celle des Schwannomes purs, sans neurites.

Ces tumeurs semblent évoluer rapidement et n'ont aucune tendance à l'élimination spontanée.

Elles récidivent, *in situ*, après exérèse partielle, mais guérissent après ablation totale.

Le degré de malignité de ces tumeurs reste encore à préciser.

Les modalités d'apparition de ces tumeurs donnent l'impression clinique qu'elles sont de nature infectieuse.

L'*auto-contamination* semble attestée par la co-existence fréquente de tumeurs du fourreau ou de la paroi ventrale et de la face interne des cuisses, régions qui se trouvent en contact les unes avec les autres soit pendant la marche, soit pendant le décubitus.

L'idée d'un virus se localisant électivement sur le système nerveux cutané n'est pas du tout incompatible avec la facilité avec laquelle ce système nerveux cutané peut-être dystrophié chez les équidés.

Des recherches expérimentales d'inoculation et de greffe sont en cours, au laboratoire de l'*Institut Algérien de Cancérologie* : peut-être vérifieront-elles dans quelque temps le bien fondé de cette hypothèse ?

*
**

PAPILLOMES DU CHEVAL

Les recherches de CADEAC ont montré la contagiosité des papillomes du cheval ainsi que leur inoculabilité à des animaux de même espèce.

*
**

PAPILLOMES DES BOVINS

Les verrues des bovins ont un double intérêt. Ce sont des papillomes parfois de plusieurs kilogrammes, occupant la peau, ou les muqueuses, qui sont *contagieuses* du pis de la vache aux lèvres et à la bouche des jeunes veaux. Elles sont inoculables non seulement entre animaux de même espèce, mais aussi de la vache à l'homme, ainsi que l'a démontré MAJORECHI de Parme en 1881 par ses recherches expérimentales et par des observations d'inoculation accidentelle.

Encore mieux, l'inverse s'est produit, une jeune fille aux mains couvertes de verrues ayant trait 13 vaches, des verrues ont apparu sur leur pis peu de temps après.

Les recherches expérimentales de MAGALHAES au Brésil en 1920, et celles de GREEGH en 1929 ont prouvé que les verrues des bovins sont, aussi bien que celles des chiens, inoculables par filtrats sur Berkefeld.

B. - Pathologie Humaine

PAPILLOMES

Verrues Cutanées et des muqueuses :

Abordons maintenant la question des *papillomes de l'homme*.

Les verrues de la peau de l'homme, verrues vulgaires ou papillomateuses et verrues planes juvéniles, ainsi que les végétations ou Condylomes acuminés de ses muqueuses prennent place avec la papillomatose des animaux dans le groupe des affections dénommées, par les dermatologistes Allemands, les « *épithéliomes infectieux bénins* » ou d'après BORREL les « *épithélioses infectieuses* ».

La contagiosité des verrues cutanées, si fréquentes sur les mains et sur les doigts est une antique vérité pour l'opinion populaire ; chez les enfants qui se transmettent par jeu de l'un à l'autre des verrues qu'ils font saigner, c'est devenu une vérité expérimentale.

Mais pour les médecins, après l'avoir longtemps niée, la notion de contagiosité est devenue depuis quelques années une vérité officiellement admise.

Déjà en 1894 VARIOT démontra expérimentalement la transmission des verrues de l'enfant à l'homme, l'apparition de ces néoplasmes demandait une incubation de deux mois.

Après lui en 1895 de FINA LICHT obtient six succès après une incubation de six mois, en 1896 JADOSSOHN, s'inocula accidentellement lui-même, après quoi il fit des essais sur six autres personnes sur qui il fit un total de 74 inoculations avec 32 suc-

cès ; l'incubation s'étendit de six semaines à huit mois.

En 1907 CIUFFO démontra la transmission des verrues par filtrat sur Berkefeld, exempt de microbes et de cellules vivantes, l'année suivante SERRA confirme les résultats : l'incubation est de cinq à six mois.

WILE et KINGERY reprennent ces recherches en 1921, ils obtiennent des résultats semblables.

Ces néoplasmes apparaissent après une incubation de cinq à six semaines, ils prennent successivement l'aspect d'une hyperkératose locale, d'une verrue plane et d'une verrue papillomateuse.

Ces verrues humaines, comme celles des animaux, paraissent être une affection virulente.

Les verrues peuvent *siéger* aussi bien sur la muqueuse des lèvres, de la bouche, du larynx, que sur la peau.

Les enfants atteints de verrues digitales et qui *sucent* leur doigts en présentent sur la muqueuse buccale.

Le mécanisme inverse se produisit, ULHMANN en curetant un *papillome du larynx* chez un enfant lui blessa la lèvre avec la curette, et observa en ce point, trois mois après, l'apparition de verrues planes qui s'étendaient à tout un côté du visage.

Ceci l'amena en 1923 à pousser des expériences sur la transmission à la peau, avec ou sans filtrat, du papillome du larynx.

Il y réussit ainsi que DAHMANN qui fit des essais plus tard en 1929.

Dans les deux sexes, mais surtout chez la femme, on observe fréquemment des excroissances dont le nombre et la forme sont très variables et qui siègent sur la *muqueuse des organes génitaux* et sur la peau avoisinante. On les appelle vulgairement végétations, poireaux, choux-fleurs, crêtes de coq ; ce sont pour le dermatologiste des *CONDYLOMES ACUMINES*.

Les liens de parenté de ces condylomes avec les verrues, ont été depuis longtemps soupçonnés par l'observation clinique, l'expérimentation vient de les démontrer.

Leur coïncidence avec des verrues cutanées est fréquente puisque suivant les observations elles sont rencontrées dans le quart ou dans les deux tiers des cas chez un même individu.

On observe d'ailleurs chez ceux-ci toutes les formes de transition entre les verrues cutanées et les condylomes.

Ces excroissances coexistent souvent avec la syphilis et la blennorrhagie, si bien qu'on avait cru leur trouver un rapport de cause à effet, avec les maladies vénériennes.

Actuellement, on sait qu'on peut les rencontrer en dehors de toute affection vénérienne et qu'elles constituent une maladie contagieuse autonome.

Les expériences de WAELSCH et FAULT en 1917 démontrent indubitablement l'identité de nature des verrues et des condylomes.

Ils s'inoculent tous deux, à l'avant bras gauche, une émulsion de tissu condylomateux prélevé sur un médecin exempt de maladie vénérienne ; ils en

inoculent aussi aux petites lèvres d'une jeune fille vierge.

Des verrues apparurent après neuf mois d'incubation sur l'avant bras des deux expérimentateurs et des condylomes se formèrent sur les organes génitaux externes de la jeune fille, deux mois et demi après l'inoculation.

SERRA réussit à démontrer en 1924 par des travaux commencés en 1908 que les condylomes sont transmissibles à la peau après filtration d'une émulsion de ces tumeurs sur bougie Berkefeld ; la durée d'incubation varie de quatre à six mois.

A la suite de ces expériences les verrues, les condylomes acuminés, les papillomes du larynx paraissent donc être les résultats de *réactions différentes de terrains dissemblables*, pour un même virus originel.

La muqueuse de l'arbre urinaire, depuis le bassin jusqu'à l'urètre, plus particulièrement la muqueuse vésicale, devient assez fréquemment le siège de papillomes :

Ces papillomes sont *auto-transmissibles*, comme en témoigne leur dissémination sur les parois de la vessie à la suite d'une excision par voie urétrale; ou, comme le montre l'apparition très exceptionnelle d'ailleurs, d'une récurrence sur la cicatrice cutanée après excision par voie abdominale.

Il est très vraisemblable, mais pas encore démontré, qu'ils soient dûs eux aussi à un virus.

Tous les papillomes qui viennent d'être énumé-

rés peuvent devenir des *cancers* avec une fréquence très inégale, suivant leur siège, les conditions adjuvantes et surtout l'âge des porteurs.

Cette évolution n'est pas très rare pour les papillomes du larynx chez les adultes.

Elle est beaucoup plus fréquente pour les papillomes de la vessie, d'après LEGUEU et VERLIAC qui l'ont spécialement étudiée.

Les papillomes des organes génitaux, surtout masculins et tout particulièrement en Asie, où l'hygiène individuelle est très négligée, aboutissent fréquemment au *Cancer*.

De nombreux documents le prouvent et NGAÏ a publié récemment une étude détaillée sur le Cancer du *pénis* chez les Chinois.

La proportion relative de cette localisation sur l'ensemble des cancers de l'homme, inférieure à 2 pour 100 en Europe Occidentale, atteint, dans le Far Est Asiatique, près de 20 pour 100.

Ils succèdent à des papillomes ou à des condylomes en forme de *choux-fleurs* et de *crêtes de coq* dans la grande majorité des cas.

■
**

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Enfin le *Molluscum Contagiosum* est une petite tumeur épithéliale, qui n'est d'après DARIER, ni un *adénome*, ni un *épithélioma*. Elle survient chez les individus jeunes, dans les deux sexes.

Elle constitue de petites élevures, généralement multiples, parfois très nombreuses, de couleur rosée, ou blanc laiteux, de la dimension d'une lentille

à un pois, régulièrement arrondies et nettement ombiliquées. C'est par cet ombilic que l'on peut faire sourdre, par une forte pression, une substance blanchâtre, crèmeuse, composée de cellules cornées et de corpuscules ovoïdes, réfringents, dits « *grains de Molluscum* ».

Le développement du Molluscum est insidieux il croît par poussées successives.

Il siège de préférence à la face, sur les paupières, au cou, à la région génitale, mais on peut le voir en un point quelconque du corps : le cuir chevelu ou le bord libre de la conjonctive.

L'étude *histologique* faite par DARIER découvre que cette tumeur est constituée de lobes épidermiques réguliers, piriformes dont les extrémités convergent vers l'ombilic.

A mesure qu'elles se rapprochent de cet ombilic les cellules Malpighiennes qui forment ces lobes subissent une transformation : les unes se kératinisent, les autres subissent une dégénérescence telle, qu'ils deviennent des grains de Molluscum.

La nature de cette curieuse maladie n'a pas encore été élucidée, néanmoins l'observation clinique et l'expérimentation ont prouvé de façon certaine sa *contagiosité*, l'injection intradermique de suc de tumeurs broyées, après filtration sur bougies Berkefeld reproduit les lésions après une incubation de plusieurs mois.

En résumé :

Nous voyons qu'il existe chez l'animal et chez l'homme un certain nombre de formations tumo-

rales dont l'étiologie semble devoir être imputée à des ultra-virus.

Sans doute, ces virus n'ont pas été morphologiquement constatés ou identifiés ; mais l'expérimentation a démontré leur existence.

D'autre part, si toutes ces productions chez l'homme et, presque toutes, chez l'animal, concernent des tumeurs qui méritent biologiquement le qualificatif de bénignes, il en est cependant qui se comportent comme des tumeurs malignes, notamment le sarcome de ROUS, celui de STICKER, la tumeur de SHOPE.

Conclusion

Il découle de l'ensemble de faits que nous avons passés en revue que :

1°) Il existe chez le lapin, des tumeurs dues à des ultra-virus et qui se comportent comme les tumeurs pour lesquelles on ne connaît encore aucune étiologie infectieuse.

2°) Parmi ces tumeurs pour lesquelles beaucoup sont d'abord bénignes, il en est qui offrent une potentialité de développement telle, que le passage de la bénignité la plus nette, à la malignité la plus profonde se fait comme le simple épanouissement, la simple maturation du premier état.

3°) Plus généralement en pathologie animale, il existe un certain nombre de types de tumeurs pour lesquelles le virus n'a pas été identifié, mais qui, l'expérimentation le prouve, présentent une étiologie infectieuse.

4°) En pathologie humaine, l'étiologie de la plupart des formations tumorales était complètement insoupçonnée. Actuellement, nombreuses sont les tumeurs pour lesquelles on reconnaît, comme agent causal un ultra-virus.

En *somme*, pour certaines tumeurs bénignes ou malignes, pour certaines tumeurs animales ou humaines, il semble exister, à la base même, une infection par un ultra-virus.

Bibliographie

I — TUMEURS DES LAPINS

ARAGAO DE BEAUREPAIRE. — *Brasil Médical* : 1911-25-471.

BEARD J. W. ET ROUS P. — Effectiveness of Shope papilloma virus in various american rabbits. (*Proc. soc. de Biol. et med.* 33 : 191-193 Oct. 1935).

BEARD J.W. ET WYCKHOFF R.W.G. — Isolation of homogeneous heady protein from virus induced rabbit Papillomas. *Sciences* 85 : 201-202 19 Fév. 1937.

BECLERE A. — Les néoplasmes infectieux du lapin. (*Presse Médicale* 15/7/36 - P. 1175). Le cancer est-il une maladie virulente. (*Presse Médicale* 29/2/36 - N° 18 - P. 337) d° N° 37 - 8 Mai 1935).

COURTEAU. — *Pathologie comparée des tumeurs des animaux domestiques* : P. 258.

FINDLAY. — *Brit. Journ. Exp. Path.* : 1929-10-214.

HOBBS. — *Americ. Journ. Hygiène* 1928-8-800.

HURST. E. W. — Myxoma and Shope fibroma effect of intra-cerebral passage on myxoma virus. (*Brit. J. Exper Path.* 18-15 - 22 Fev 1937) Myxoma and Shope fibroma histology of myxoma (*Brit. J. Exper. Path.* 18 : 1-15 Fev. 1937). Myxoma and Shope fibroma and Shope fibroma miscellaneous observations bearing von relations hip between myxoma neuromyxoma and fibroma viruses. *Brit. J. Exper. Path.* 18 : 23-20 Fev. 1937.

- HYDE R.R. — Concerning transmission of fibroma virus (Shope) of rabbits - (*Am. J. Hyg.* 24: 217-226 July 1936).
- KIDD J. G. — Complement fixation reaction involving rabbit papilloma virus (Shope) (*Proc. Soc. Exper. Biol. et med.* : 351 612-614 Janv. 1937).
- KIDD J.G & PARSONS R.J. — Tissue affinity of Shope papilloma virus. (*Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* : 35 : 438-441 Dec. 1936).
- LACASSAGNE A. — Action des rayons X sur le papillome infectieux du lapin (séance 21 Nov. 1936 - *C.R. Soc. de Biol.* N° 32 T : CXXIII 1936).
- LACASSAGNE A. & NYKA W. — Faible réaction à l'injection intraveineuse du virus de Shope au niveau des papillomes obtenus par badigeonnage au benzopyrene chez les lapins à l'hypophyse détruite ; (*Bull. Assoc. Française pour l'étude du Cancer* 26: 154-162 Fev. 1937).
- LADWIG P. — Beitrag zur kenntnis des Shope-schen cottontail - Kaninchen papilloms und seins filtrierbaren « errgers » das Verhalten gegen röntgen strahlen (vorläufige mitteilung). - *Virchows arch. f path. anat.* 298 : 636-639 Janv. 1937).
- LADWIG P. — Ueber das Shope-sche cottontail rabbit papilloma - (*Schweiz. Med. wchenschr.* 67 : 165-168 20 Fev. 1937).
- LIPSCHUTZ. — *Wien Klin. Woch* ; 1927-40-1101.
- MOSES. — *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1911. 3 : 46.

- NORTHROP (John H.). — *Science* (Philadelphie) : 84-2169-1936.
- PEYRON A. HARDE E. & KOBOZIEFF N. — Sur le papillome infectieux du lapin (tumeur de Shope) - *Bull. du Cancer* 2 : 350-351 Fev. 1936).
- PEYRON A. HARDE E. & KOBOZIEFF N. — Sur le papillome infectieux de Shope et son développement sur les races françaises de lapin - (*Soc. de Biol.* séance du 25 Avril 1936 - In : *C.R. Soc. de Biol.* n° 15 T. CXXI 1936).
- PEYRON A. LAFAY & KOBOZIEFF. — Sur la régression de la tumeur de Shope du lapin sous l'action de la colchicine. *Bull. de l'Assoc. Française pour l'étude du Cancer* séance 21/12/36 - N° 6 - Dec. 1936.
- ROUS P. & BEARD J. W. — Une néoplasie ayant les caractères d'une tumeur produite chez les mammifères par un virus (papillome du lapin de Shope) - (*The Journal of Experimental medicine* T. 60 N° 6 - Dec. 1934 In *Presse Medicale* n° 25 : 27 Mars 1935).
- ROUS & BEARD. — Evolution carcinomateuse du papillome du lapin produit par virus (Shope) - (*The Journ. of Experimental medicine* - 1 Oct. 1935).
- ROUS, BEARD & KIDD. — A virus induced mamalian growth whit the characters of tumours (the Shope rabbit papilloma) *Jour. of exper. Medicine* : 12 Dec. 1934 vol. 60 P. 701-723-741.

- RIVERS. — Infection myxomatosis of Rabbit Observations on the pathological changes induced by virus myxomatosum (Sanarelli) *The Journ. of. exper. med.* 1930 - 51-965-976.
- ROSTAND Jean. — Un virus chimique. *Revue Générale des Sciences pures et appliquées* : 31 Mars 1937 T. XLVII n° 6 P. 151-153.
- ROUS P. BEARD J. W. & KIDD J. — Relations entre le virus causant les papillomes du lapin et les cancers qui en dérivent. Données fournies par les tumeurs. Considérations générales (*the J. of exper. Med.* T. 64 n° 3 Sept. 1936 - *In Presse Medicale* 27 Janvier 1937).
- ROUS P. BEARD J. W. & KIDD J. — Progression to Carcinoma : of virus induced rabbit papillomas (Shope). *J. Exper. Méd.* 62 : 523-548 Oct 1935.
- Observations on relation of virus causing rabbit papillomas to cancers deriving therefrom evidence provided by tumors general considerations. *J. Exper. Med.* 64 : 401-424 Sept. 1936.
- Observations on relation of virus causing rabbit papillomas to cancer deriving therefrom influence of host species and of pathogenic activity and concentration of virus. *J. Exper. Med.* 64 : 385-400 Sept. 1936.
- SALGUES. — Sur les Myxomes ; sur les myxomes infectieux du lapin (Communication II° Congrès International de Pathologie com-

parée ; Paris 14-17 Octobre 1931.

SANARELLI. — *Centralblatt fur bakteriologie* : 1898 :
v. 23 - 865.

SHOPE. R.E. — Infections papillomatosis of Rabbits:
The Journal of experimental Medicine :
1932, vol. 56 p. 793-803 ; Nov. 1933 : vol.
58 p. 607 ; 1936 : 63 p. 33-43 ; 1er Juil.
1936 : vol. 64 p. 63-97. *Proc. Soc. exp. Biol
and Med.* 1935-vol. 32 p. 830.

SHOPE R. E. — Change in rabbit fibrome virus sug-
gesting mutation behavior of variant vi-
rus in cottontail rabbit. *J. Exper. Med.* 63
173 : 178 Fev. 1936.

SHOPE R.E. — Immunization of rabbits to infec-
tions papillomatosis. *J. Exper. Med.* 65-
219-231 Fev. 1937.

SHOPE ET ANDREWES. — Fibrome infectieux des la-
pins. *The Journal of The experimental me-
dicine* Janvier 1936.

Infection fibroma of rabbits infection with
virus myxomatosum of rabbit recovered
from fibroma. *J. Exper. med.* 63 43-57
Janvier 1936.

Infection fibroma of rabbits serial trans-
mission of virus myxomatosum in cotton-
tail rabbits and cross (immunity tests
with fibroma virus. *J. Exper. Med.* 63 :
33-41 Janv. 1936.

Une variation du virus du fibrome du la-
pin suggérant l'idée de mutation I. Expe-
riences chez le lapin domestique II. Com-
portement du virus variable chez les la-
pins angora. *The Journal of experimental
Medicine.* Février 1936.

SPLENDORE. — *Centralblatt für Bakteriologie* :
1909 v. 48 p. 300.

STANLEY. — *Science* (Philadelphie) *Protein Virus*:
81, 2113 - 1935 ; *Phytopatho* : 26, 305 -
1936 ; *Journ. Of. Biol. chem.* : 115-673 -
1936 ; *Amer. Journ. Bot.* 24-2-1937.

STANLEY & LORING. — *Science* 83 - 2143 - 1936.

SYVERTON J.T. & BERRY G.P. — Carcinoma in cotton-tail rabbit following spontaneous virus papilloma (Shope). *Proc. soc. exper. Biol. et Med.* 33 : 399-400 Dec. 1935.

II — TUMEURS AUTRES QU'É CELLES DU LAPIN

A — PATHOLOGIE COMPAREE

TUMEURS DES VOLATILES

CASTELLI A. ET PILLE. — Contribution expérimentale à l'étude de l'épithélioma contagieux des volatiles. *Néoplasmes* 1929 p. 313.

MAKOVER. — Les tumeurs spontanées chez les oiseaux : *Thèse Paris* 1931.

NICOLAI. — L'étude expérimentale des tumeurs spontanées chez les oiseaux : *Thèse Paris* 1931.

PEYTON ROUS. — A transmissible avian neoplasm. *The Jour. Of. Exper. Med.* 1910 t. XII 305.

PENTIMALLI F. — *C.R. Congrès du Cancer Strasbourg* 1923 p. 58.

PEYRON. — *Bull. Asso. fr. du Cancer* : Nov. 1921, *Compte rendu Soc. Biol.* 29 Avril 1924.

TUMEURS DE LA SOURIS

BORREL. — Les épithélioses : *Annales Institut Pasteur* 1903.

JENSEN C.O. — *Nogle torsog méd. Koerts Vulster Hospital dende n° 19*, 7 Mai 1902.

MOREAU. — Sur la transmissibilité de Certains Néoplasmes : *Archives de Médecine exp.* 1894.

TUMEURS DU CHAT

MORIN Robert. — Papillome labial ulcéré du Chat (Cancroïde labial). *Thèse vétérinaire Lyon* 1925-1926.

TUMEURS DU CHIEN

- BALL ET ROSSI. — Cancer du fourreau et de la verge (sarcome à cellules rondes) avec métastases ganglionnaires chez un chien. *Rev. Vétér. et Journ. de med. vétér. et de zool.* p. 375, 1928.
- BEERE. — The growth of lymphosarcoma in dogs. *Journ. Am. Med. Ass.* 1907.
- BEERE ET EWING. — A study of the so-called infections lymphosarcoms of dogs. *Journ. Med. Res.* 1906.
- COURTEAU R. — Pathologie comparée des tumeurs chez les mammifères domestiques. *Monographie du Laboratoire Peyron. Le François, edit. Paris.*
- DUNGERN. — Biologie du sarcome globo-cellulaire chez le chien. *Münch. med. Woch* 1912.
- FAYDYEAU ET HOBDAÏ. — *Jour. Path. a Thérap.* 1898-11, 341.
- FELDMANN. — So Called infections sarcomas of the dog in an unusal anatom. situation. *Am. Journ. Path.* 1929.
- FINDLAY. — *A. System. of. Bactériology* 1930-7, 252.
- HEBRANT ET ANTOINE. — Deux cas de sarcome du fourreau chez le chien. *Ann. de med. vétér. Bruxelles* p. 133-136 1909.
- HENRY A. ET BORY L. — Lymphosarcome de Sticker (sarcome infectieux vénérien des chiens). *Bull. de la Soc. fr. de dermat. et de syph.* p. 1881 - 1934.
- HOUEMER ET BARLET. — Lymphoblastome de la

région inguinale chez un chien annamite.
Bull. de la Soc. de path. exot. t. XX, p. 344
1927

INAMAKI — Studien über das Endotheliom des
Hundes, *Gann.* 26 n° 2, pp. 190-234, 1932.

GALLECO. — Zur Histopathologie des sogemennten
Génitalsarkomes des Hundes. *Rev. Hig. y
San. ped.* p. 611, 1930.

MATZURA ET HIROYE. — Etude sur les tumeurs vé-
nériennes du chien. *Journ. of the Japanese
Soc. of Vet. Sciences*, p. 1667-1927.

MONBREUN ET GOODPASTURE. — Infections papillo-
matosis of Dogs. *Americ. Journ. path.* 1932
8-43.

MONTPELLIER, DIEUZEIDE ET VICREY. — *Gaz. des
Hôpitaux de Bordeaux* 22 Mars 1936 n° 12.

NOVAK ET GRAIG. — Infections sarcoma of the va-
gina in dogs. *Arch. Path. Lab. Med.* 193-
1927.

PENBERTY. — Contagions warty tumours en dogs.
Jour. Comp. Path. a Thérap. 1898 - 11 - 363.

SMITH ET WASBOURN. — Infectiv venereal tumors in
dogs. *J. Path. and Badt.* 5, 99, 1898.

SMITH ET WASBOURN. — Infectiv sarcomata in dogs.
Brit. M.J. 2, 1807, 1898.

SMITH ET WASBOURN. — The infectivity of mali-
gnant growths. *Edinburgh M. J.* 49, 1, 1900.

STICKER A. — Transmission de tumeurs par le coït
chez le chien. *Berliner Tierärztliche Wo-
chenschrift*, p. 894, 13 Dec. 1906.

STUBBS ET FURTH. — Venereal sarcoma of dogs.
The Amer. J. of Path. n° 2, Mars 1934.

TUMEURS DU CHEVAL ET DU MULET

- CADEAC. — *Société des Sciences Vétérinaires de Lyon* : 1901-105.
- CLARENBURG. — Neuro - fibromatoses bijhet rund. *Ned. Tijds v ; Geneesk* 1928, p. 4733.
- COURTEAU R. — Pathologie comparée des tumeurs chez les mammifères domestiques. *Thèse de Paris* 1935.
- FELGMAN. — Neoplasms of domesticated animals. *Mayo Clinic Monographie*, 1932.
- MONTPELLIER J. LAFFARGUE V. ET JACQUEMIN P. — Un cas de Schwann - sarcome du scrotum du Mulet : *Revue Vétérinaire* (Toulouse) Août 1936.
- MONTPELLIER J. BADEN, DIEUZEIDE. — Tumeurs Schwanniennes cutanées du Mulet. *Revue de Médecine Vétérinaire* (Toulouse) Avril 1937.
- ZUCCHINI. — La cosidetta neurofibromatosi negli animali domestici. *Nuova veterinaria* 15 Juin 1934.

TUMEURS DES BOVIDES

- GREEGH. — *Jour. of. agric. Research* : 1929-722.
- HERIARD. — Papillomes des Bovidés : *Thèse vétérinaire Paris* 1934.
- MAGALAHES. — Verruga des Bovideos : *Brasil Med.* 1920 - 34 - 430.
- MAJORECHI. — *Vétérinaria*, Août, Septembre 1881.

B — PATHOLOGIE HUMAINE

- BASCH, L. HUFNAGEL ET P.J. MICHEL. — *Traité de dermatologie Clinique et Thérapeutique.*
- BORREL. — *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1903, 81.
- CADEAC. — *Société des Sciences Vétérinaires de Lyon* 1901, 105.
- CIUFFO. — *Giorn. Ital. Mal. Ven.* 1907, 48, 12.
- DAHMAN. — *Zeit f. Laryngologie Rhinologie-Otologie* 1929, 18, 383.
- DARRIER. — *Précis de dermatologie* 1928.
- GREGG. — *Jour. of Agrig Research* 1929, 722.
- JADOSSOHN. — *Verhandl. d. Deutsch dermat Gesellschaft* 1896, 497.
- LEGUEU ET VERLIAC. — *Bull. Assoc. Fr. pour l'étude du Cancer* 1910, 130.
- SERRA. — *Giorn. Ital. Mal Ven.* 1908. 49, 11, 1924, 65, 1808.
- ULHMANN. — *Acta Oto-Rhino-laryng* 1923, 5, 317.
- VARIOT. — *Journ. de cliniq. et therap. infantile* 1894 n° 34-529.
- WAELSCH. — *Arch. f. dermat.* 1918, 127, 909.
- WILE ET KINGERY. — *Journ. Am. Med. assoc.* 1919-73.970 : 1921-76, 440.

Vu :
Le Président de Thèse
PINOY

Vu :
Le Doyen
LEBLANC

Vu et permis d'imprimer
Alger le 11 Février 1938
Le Recteur :
Pierre MARTINEAU

